UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 101

LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL DANS LE CANCER

JUGÉ PAR L'ÉPREUVE D'ADLER ET REIMANN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 1948

PAR

Jean-Pierre-Joseph PERROT

Elève du Service de Santé de la Marine,
Diplômé de Médecine Coloniale,
Diplômé de Biologie appliquée à l'Education physique.

Né à AUDIERNE (Finistère), le 18 novembre 1924

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur ..... *Juges.*
SARIC, agrégé ..... *Juges.*
LACHAPELE, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1950

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0039

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 101

LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL DANS LE CANCER

JUGÉ PAR L'ÉPREUVE D'ADLER ET REIMANN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 1948

PAR

Jean-Pierre-Joseph PERROT

Elève du Service de Santé de la Marine,
Diplômé de Médecine Coloniale,
Diplômé de Biologie appliquée à l'Education physique.

Né à AUDIERNE (Finistère), le 18 novembre 1924

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur .....
SARIC, agrégé ..... *Juges.*
LACHAPELE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1950

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES.

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALA.
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie); MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N...	Chimie biologique	TAYEAU.
Physiologie	N...	Obstétrique	N...
Médecine générale	BROUSTET.	id.	MAHON.
id.	SARIC.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	BERGOUIGNAN.	Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Physique médicale	N...
Chirurgie générale	MASSÉ.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
id.	MAGENDIE.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	POUYANNE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LAUMONIER.	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
		Odonto-stomatologie	MARONNEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Botanique	GIRARD.
Accouchements	N...	Cryptogamie	GIRARD.
Puériculture	PERY.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	N...	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Ophtalmologie	N...	Chimie biologique	N...
Anatomie	RIGAUD.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Chimie minérale	N...	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
		Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON FRERE ET A MA SŒUR

A MA TANTE

A MES BEAUX-PARENTS

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en Chef SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent de l'Education physique.

A Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur agrégé SARIC

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur agrégé LACHAPELE

Radiologiste des Hôpitaux,
Directeur du Centre anticancéreux (Fondation Bergonié),
Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre.

Qui nous font l'honneur de juger notre thèse.

A Monsieur le Professeur VITTE

Professeur à la Faculté,
Pharmacien des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Que nous remercions de la bienveillance qu'il nous a témoignée.

A Monsieur le Médecin principal MONCOURIER

Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille de la Résistance.

Nous lui exprimons nos remerciements pour ses conseils qui nous ont été si précieux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DE GRAILLY

Professeur d'anatomie pathologique et de microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux),
Croix des Services militaires volontaires,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait l'honneur de nous donner ce sujet de thèse, et nous a dirigé dans ce travail par ses conseils éclairés.

Qu'il veuille trouver ici l'expressioen de notre vive reconnaissance pour sa grande bienveillance.

LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL DANS LE CANCER

JUGÉ PAR L'ÉPREUVE D'ADLER ET REIMANN

INTRODUCTION

La conception du système réticulo-endothélial s'est singulièrement élargie depuis quelques années. Ce n'est plus un « système », immuable, « anatomique », mais un ensemble fonctionnel, dont les limites ne peuvent être fixées, puisque toute cellule d'origine mésenchymateuse est susceptible de s'y intégrer. C'est le « mésenchyme actif », et il apparaît aujourd'hui comme « le maître du jeu, comme la vie elle-même », selon l'expression de Coutière.

On a, en effet, montré l'importance de ses interventions dans de nombreux métabolismes : ceux des glucides, protides et lipides, ceux encore de l'eau et des pigments sanguins.

Son domaine en pathologie s'est également étendu. Mais, à côté d'affections propres au mésenchyme actif, connues depuis longtemps, il est d'autres états, plus nombreux, dans lesquels il paraît intervenir. Et puisqu'il est à la base des processus de défense de l'organisme, on a pu lui supposer un rôle dans le cancer, sa déficience en permettant le développement.

Cette hypothèse, déjà ancienne, a fait l'objet de recherches plus récentes, expérimentales et cliniques, de la part d'auteurs étrangers, allemands et russes en particulier.

Notre contribution à ces travaux est très modeste. Elle a consisté dans l'exploration, par l'épreuve d'Adler et Reimann, du système réticulo-endothélial de vingt-cinq malades du Centre anticancéreux. Nous en rapportons les résultats dans ce travail, en leur joignant l'exposé des recherches que ce problème a suscitées. Enfin, nous traitons de quelques modifications sanguines et humorales, fréquentes chez les cancéreux : éosinophilie, hypercholestérolémie et hyperglycémie, qui peuvent trouver, semble-t-il, une explication, dans un état d' « anergie » du système réticulo-endothélial.

LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

Ses fonctions multiples.
Son rôle éventuel dans la genèse du cancer.

« C'est en concentrant notre attention sur le système réticulo-endothélial, écrivait Oberling en 1924, que l'on recueillera probablement des renseignements très importants sur le fonctionnement normal et pathologique de beaucoup d'organes. Nous sommes loin de connaître, ajoutait-il, toutes ses fonctions et tous ses rapports, avec la pathologie générale et la pathologie spéciale. »

Vingt ans auparavant, Ribbert avait déjà noté l'importance de ce système dans les processus pathologiques. Etudiant la rétention du carmin lithiné, elle lui semblait influencée par les états morbides généraux ou locaux : réduite dans « les tissus d'animaux affaiblis par des maladies cachectisantes, portée au maximum dans les tissus en voie de prolifération active » (Oberling); et il indiquait l'intérêt de son étude dans certains processus pathologiques.

Ces prévisions se sont vérifiées. Il est en effet étonnant de voir la place occupée dans la pathologie moderne par ce système dont on ne parlait pas à la fin du siècle dernier (certes, Ranvier décrivait en 1890 les clasmatocytes, les prenant d'ailleurs pour des leucocytes émigrés de la circulation), et dont l'importance fonctionnelle fut remarquée il y a seulement trente ans. On l'appelle système réticulo-endothélial en 1913; aujourd'hui, son nom se lit à tous les grands chapitres de la pathologie.

On en a d'abord soigneusement décrit les éléments; on les

a classés avec une certaine rigueur, habituelle aux travaux allemands (Merklen). Mais il a perdu ensuite ce caractère d'ensemble rigide et « anatomique », et c'est son aspect dynamique qui retient l'attention, si bien qu'il est difficile d'en fixer les limites.

Aschov distingue un système réticulo-endothélial au sens large et un système réticulo-endothélial restreint. D'autres y font entrer les fibrocytes. A vrai dire, comme le font remarquer Dechaume, Noël, Croizat et Guichard, il paraît difficile de fixer les limites d'un système doué d'un tel polymorphisme. L'origine conjonctive d'une cellule implique, pour celle-ci, la possibilité de faire partie du système, à un moment quelconque de son existence, de façon éphémère ou définitive. Ce n'est donc pas un système figé; c'est un « aspect fonctionnel des cellules mésenchymateuses » (Siegmund); et le terme de « mésenchyme actif » met l'accent sur la mobilité des éléments et leur différenciation passagère en vue d'une fonction. Il est difficile d'appeler système un ensemble de cellules aussi peu stables dans leurs aspects, qui tirent leur unité d'états fonctionnels communs parfois passagers, et non de la permanence de caractères histologiques. Mais s' « il n'a de système que le nom », comme le dit Merklen, l'habitude prend le pas sur la logique. L'unité du système réticulo-endothélial est « biologique » (Goldmann); elle se traduit par l'hyperplasie de certains de ses éléments, venant compenser la suppression d'autres territoires.

Ses fonctions sont très importantes. Il est à la base des phénomènes de défense de l'organisme. De son intégrité ou de sa déficience, dépendent le succès ou l'échec des agents inertes ou vivants, microbiens ou toxiniques qui pénètrent dans l'organisme. Il lutte contre l'invasion microbienne par la phagocytose et intervient dans l'élaboration d'antitoxines : on a pu déceler dans des cultures de cellules appartenant au système réticulo-endothélial la présence d'anticorps. Ainsi apparaît-il lié à la création de l'immunité. C'est par son intermédiaire qu'agit souvent la thérapeutique anti-infec-

tieuse, que ses procédés soient anciens ou modernes d'ailleurs : colloïdothérapie qui détermine une exaltation des fonctions du système réticulo-endothélial; ainsi, on a pu proposer dans la tuberculose des injections d'encre de Chine, afin de stimuler le mésenchyme actif déficient (Wedekind).

Sulfamidés et arséno-benzols n'agiraient que transformés par un métabolisme auquel préside encore le système réticulo-endothélial : *in vitro*, l'action toxique du novar sur les tréponèmes est minime même à doses massives. Touraine parle de l'intervention directe du système dans la syphilis; son opinion est basée sur des faits cliniques et anatomo-physiologiques, sur l'exploration fonctionnelle à l'aide de l'épreuve d'Adler, qui montre une hyperactivité du mésenchyme actif, sans qu'il soit possible de préciser si elle correspond à une exaltation de la fonction pexique, ou à une intense élaboration d'anticorps.

Le système réticulo-endothélial contribue donc activement à la défense de l'organisme; il joue un rôle important dans les métabolismes : protides, glucides, lipides, fer, pigments sanguins, eau. Il participe donc à toutes les fonctions vitales. Dès lors, il n'est pas étonnant que l'on ait étudié l'état du mésenchyme actif au cours des proliférations cellulaires anarchiques, et que l'on ait tenté d'expliquer, par un fléchissement de cette base de défense de l'organisme, le développement des tumeurs malignes.

Certes, il ne s'agit pas de rapporter au dysfonctionnement d'un seul système, fût-il comme celui-ci « un vaste syncytium aux expansions étendues à tout l'organisme », un processus aussi varié que le processus néoplasique. Mais au développement du cancer concourent trois groupes de facteurs : facteur déterminant, prédisposition locale, prédisposition générale. Celle-ci est importante. « Le cancer, dit Bang, est constitué biologiquement avant de l'être histologiquement. » C'est « ce trouble général », suivant l'expression de Lipschutz, dont le cancer est seulement « l'expression épithéliale », qui constitue le terrain cancéreux, la diathèse cancéreuse de

Verneuil. Le terme est imprécis. Il ne peut en être autrement. Altérations du métabolisme cellulaire, facteurs raciaux, héréditaires peut-être, ayant leur traduction humorale dans l'alcalose, la baisse du calcium, une courbe d'hyperglycémie anormale (Reding), tels sont quelques-uns des éléments mal définis de cette diathèse. S'il ne faut pas attribuer le cancer au seul trouble biologique général, il convient cependant de noter l'importance, dans sa genèse, d'une réceptivité particulière de l'organisme.

C'est dans la constitution de l'état prédisposant qu'interviendrait le système réticulo-endothélial : le ralentissement de son activité, « l'anergie du mésenchyme », permettrait le développement du cancer. L'école russe insiste sur ce fait : elle explique par là que le cancer frappe surtout les sujets d'âge mûr. A l'automne de la vie, l'activité du mésenchyme fléchit. Ses éléments subissent une fibrose progressive. Leurs potentialités, « innombrables à l'origine, s'épuisent peu à peu » (Cazal). Les histiocytes sont devenus anergiques (Bogomoletz). Ils sont désormais fixes, eux qui étaient doués d'une extrême mobilité. Le test d'Adler montre d'ailleurs une hypoactivité du système réticulo-histiocytaire chez le vieillard (Kaletzky). Ainsi arriverait la vieillesse, et Bogomoletz indique, pour en retarder l'apparition, une thérapeutique excitante du mésenchyme actif. Pour d'autres auteurs, la résistance particulière des éléments mésenchymateux du cerveau et de la rate expliquerait le développement assez rare des processus néoplasiques dans ces organes. D'autres parenchymes, au contraire, ont un système réticulo-endothélial fragile : tel le foie; et les décharges d'urobiline traduiraient la sensibilité de ses éléments réticulo-endothéliaux. Cette immunité relative est donc, pour Taguet en particulier, un phénomène local.

A côté de ces remarques de valeur inégale, d'autres faits viennent montrer le rôle possible du système réticulo-endothélial dans le développement du cancer : de nombreux travaux expérimentaux, des arguments cliniques et les données de l'exploration fonctionnelle.

Nous ne pourrons citer qu'une partie des recherches expérimentales entreprises à ce sujet. Parmi les faits cliniques, nous étudierons l'éosinophilie, l'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie, fréquentes chez les cancéreux, afin de voir s'il est possible de les expliquer par une hypoactivité du système réticulo-endothélial. Enfin, nous exposerons les résultats de l'exploration fonctionnelle, réalisée par d'autres auteurs, et ajouterons à cette étude notre faible contribution.

SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL ET CANCER EXPERIMENTAL

C'est un problème très étudié et discuté que celui de l'influence du système réticulo-endothélial sur le développement des greffes cancéreuses. Woglom groupait, en 1929, 600 travaux sur cette question, et, les analysant, ne put arriver à une opinion définitive. Cependant, on ne peut qu'être frappé par les résultats de ces expériences.

Erdmann ne peut déterminer la greffe d'un filtrat tumoral sur un animal dont on a bloqué le système réticulo-endothélial.

Baroni et Comzia remarquent que le développement du sarcome de Jensen est accéléré chez un animal dont le système réticulo-endothélial a été bloqué par des injections d'encre de Chine. Inversement, d'autres auteurs notent qu'une tumeur transplantée sur un animal dont on a, au préalable excité le système réticulo-endothélial progresse moins rapidement.

Van dem Borme et Ten Sedam, ayant stimulé à l'aide d'injections de bleu d'isamine le système réticulo-endothélial de souris, observent que le cancer du goudron se développe difficilement : 77 % de ces animaux sont réfractaires au lieu de 26 % des animaux témoins.

Les injections d'extraits d'organes inhibent de façon variable le développement des carcinomes. Mais les extraits d'organes riches en éléments du système réticulo-endothélial donnent les résultats les plus importants. C'est ainsi que Bridde injecte à des souris des tissus normaux : les extraits spléniques inhibent complètement la croissance des greffes

néoplasiques; les extraits de foie dans 88 % des cas. Lewis note que le développement en culture des cellules cancéreuses est inhibé par la présence de tissu splénique ou de ganglion lymphatique.

C'est aux mêmes conclusions qu'arrive Braunstein : par injection sous-cutanée de tissu splénique, il prévient, chez des souris blanches, le développement du carcinome d'Arlich, et du sarcome de Jensen. Expérimentant ensuite sur des porcs, il conclut que la prévention est due non seulement à la rate, mais au système réticulo-endothélial tout entier. Il prépare des extraits de rate et de tissus appartenant au mésenchyme actif et reprend ses travaux : sur 600 animaux traités, 62 % présentent une immunité absolue pour le carcinome d'Erlich et le sarcome de Jensen, tandis que pour 37 % le développement des greffes est très ralenti. Au contraire, chez les animaux témoins 90 à 100 % des transplants s'étendent rapidement.

Brancati observe que la splénectomie accélère le développement des greffes tumorales. Or, l'animal se trouve ainsi privé d'un territoire réticulo-endothélial important.

Il convient de noter que d'autres auteurs, Besredka et Gross, n'arrivent pas à des conclusions aussi nettes. L'inoculation sous-cutanée d'extraits de rate ne peut prévenir le développement sur la peau de l'épithélioma de Pearce Brown. Ici encore, Besredka attribue aux éléments du revêtement cutané un rôle important dans l'immunité envers les tumeurs transplantées, et pense que cette immunité est un phénomène cellulaire. D'un autre côté, Bessemans et Assaert étudient les extraits préparés par Braunstein : l'évolution des greffes leur paraît identique chez les témoins et les animaux préparés. Ces résultats contradictoires s'expliquent en partie, selon les auteurs; il s'agissait d'une tumeur très active entraînant la mort avant que l'action des extraits ait eu le temps d'intervenir. Il convient de remarquer également qu'une fois le cancer greffé, il est trop tard pour endiguer son développement par une stimulation du système réticulo-

endothélial. Une notion semblable paraît se retrouver, d'ailleurs, en clinique humaine.

Büngeles parvient à ralentir la croissance de greffes cancéreuses en excitant le système réticulo-endothélial des animaux; et Bogomoletz observe une baisse d'activité de ce système chez des animaux non cancéreux, mais traités par des agents cancérigènes. Brüda note que le développement des cellules cancéreuses est plus rapide dans le sang d'animaux au système réticulo-endothélial bloqué; dans d'autres expériences, cet auteur soumet des rats à de fortes doses de rayon X; il pratique ensuite des greffes tumorales : leur développement est très rapide tandis qu'il est nul chez des animaux irradiés à doses faibles.

Cette action des rayons X sur le système réticulo-endothélial, stimulante à faibles doses, inhibante à doses massives, a été observée par de nombreux auteurs. Pour Arons et Sokoloff, le système réticulo-endotélial est sensible à tous les facteurs; son équilibre est vite perturbé; ainsi, les rayons X à petites doses accroissent ses propriétés de défense, de fortes doses les inhibent. L'action stimulante est maxima trois ou quatre semaines après l'irradiation. Ainsi, Murphy et ses collaborateurs, de l'Institut Rockefeller, augmentent la résistance aux greffes tumorales par de petites doses de rayons X. On conçoit l'importance de cette notion expérimentale. Certains voudraient la transposer intégralement en thérapeutique anticancéreuse, et formulent à l'adresse des radiothérapeutes les critiques sévères : « Les radiothérapeutes, disent-ils, s'attaquent à la lésion locale alors que dès le début, à sa phase de lésion circonscrite, le cancer est une affection générale. » Arons et Sokoloff insistent sur le fait, et, pour eux, il serait courant de noter, au cours de radiothérapie massive, des signes d'atteinte du mésenchyme actif, alors qu'il conviendrait d'en exalter au maximum le pouvoir de défense. Nous examinerons, à la fin de ce travail, la valeur de ces critiques.

Pour étudier les relations du système réticulo-endothélial

et du cancer expérimental, Arons et Sokoloff utilisent le rouge Congo à 1/100 en injections intrapéritonéales, dans le but de stimuler l'activité du mésenchyme actif. Leurs expériences portent sur 200 animaux. Les greffes subissent une légère inhibition : leur surface est inférieure à celle des greffes des animaux-témoins. Le rapport des surfaces est $\frac{2,8}{3,1}$. Mais le rouge Congo fut injecté quand la greffe commença à se développer. Les résultats furent plus marqués pour des greffes tumorales intracutanées : 25 % ne se développèrent pas, et les autres beaucoup moins que celles des témoins, le rapport des surfaces étant ici $\frac{2,7}{4,1}$. Il est intéressant de noter qu'une nouvelle greffe du même sarcome sur ces animaux se développe dans 17 % des cas seulement, et très lentement, le greffon étant envahi par de nombreux lymphocytes.

La plupart des auteurs s'accordent donc à conclure au rôle inhibant du système réticulo-endothélial vis-à-vis du cancer expérimental. Les résultats paradoxaux observés peuvent s'expliquer en partie. D'une part, il est important de noter qu'une stimulation réticulo-endothéliale tardive reste souvent sans effet. D'un autre côté, si les expériences après blocage donnent parfois des résultats discordants, c'est que le blocage n'est pas un phénomène absolu. On a même dit qu'il n'était pas réalisable, et qu'on pouvait obtenir uniquement des blocages de territoires localisés. Cela paraît exact. Il est électif, et une cellule, « bloquée » à l'aide d'une substance, peut fixer des particules d'un autre colorant. Enfin, le blocage n'est pas durable; l'injection de quantités importantes de colorant aboutit, après une période d'inhibition passagère, à une stimulation importante. En définitive, le résultat obtenu est l'opposé de celui recherché. Kiyono a montré, il y a longtemps, que les essais de blocage n'avaient d'autre effet que de faire apparaître dans le sang de nombreuses cellules réticulo-endothéliales.

Ces nombreux travaux semblent donc montrer le pouvoir

inhibiteur du système réticulo-endothélial vis-à-vis des greffes de tumeurs malignes; la nature de cette réaction de défense demeure assez obscure. Bogomoletz attribue au sérum un pouvoir cytotoxique. Watermann parle d'une substance carcinolytique, sécrétée par le système réticulo-endothélial. Cet auteur a repris les travaux de Freund et Kaminer. Ces biologistes autrichiens avaient noté que le sérum et les extraits d'organes normaux lysent les cellules néoplasiques; au contraire, le sérum des cancéreux ne possède pas cette propriété. Ils avaient constaté, de plus, que souvent le sérum cancéreux protège les cellules cancéreuses contre l'action du sérum normal; que ce pouvoir lytique est plus marqué chez les individus jeunes que chez les sujets âgés. On voulut même appliquer cette propriété au diagnostic du cancer. Mais les constatations cliniques ne furent pas aussi probantes; le sérum des cancéreux lyse souvent les cellules cancéreuses, de même les épanchements pleuraux au voisinage d'un néoplasme broncho-pulmonaire. Il se formerait dans les foyers de nécrose des tumeurs malignes, des substances qui gênent l'étude du pouvoir cytolytique du sérum.

Quoi qu'il en soit, Watermann, se basant sur cette propriété, expérimente sur des souris : les extraits dermiques possèdent une nette action lytique. Or, après greffe du carcinome de Twort, il note une baisse de la lyse s'accentuant avec le développement de la tumeur. D'autre part, soumettant des animaux non cancéreux à des irradiations prolongées par rayons X, il remarque une accentuation initiale du pouvoir carcinolytique, mais il diminue constamment par la suite. Enfin, il pense avoir isolé la substance lytique : ce serait une hormone du système réticulo-endothélial; cette origine rendrait compte de l'atténuation chez les sujets âgés de l'action lytique, de sa stimulation par les rayons X. Zachert a également montré que l'excitation du mésenchyme actif est suivie de l'augmentation du pouvoir carcinolytique du sérum. Pour Volterra, l'action du système réticulo-endothélial est différente : des substances de nature mal définie,

les « hormones de mort » produites par les tumeurs malignes, seraient captées par les histiocytes; mais ce pouvoir protecteur pourrait se trouver dépassé. Enfin, Arons et Sokoloff font jouer un rôle important au système réticulo-endothélial des glandes endocrines : les surrénales des poulets porteurs de greffes sarcomateuses sont hypertrophiées, et l'examen histologique montre de grandes cellules du type macrophage, à chromatine intense et protoplasma réduit à une étroite bande basophile, dont le volume augmente avec la tumeur. Cependant, il est plus courant d'observer que les cellules du système réticulo-endothélial exercent leur fonction sans changement appréciable dans leur morphologie. On voit donc que l'action inhibitrice du système réticulo-endothélial sur le développement des greffes cancéreuses s'exerce par un mécanisme mal connu.

EOSINOPHILIE ET CANCER

Les cancers s'accompagnent fréquemment de leucocytose, traduisant l'infection du foyer, en particulier quand il s'agit de néoplasmes digestifs. Mais la constatation d'éosinophilie chez les cancéreux est également assez banale. Il s'agit le plus souvent d'une éosinophilie modérée; ainsi, en examinant uniquement les formules sanguines de malades récemment hospitalisés au Centre anticancéreux, nous en trouvons 30 cas, allant jusqu'à 11 % d'éosinophiles. Il s'agit de malades atteints de tumeurs de localisations variées, d'extensions également différentes, et les formules ont été établies, soit avant, soit au cours de traitement radiothérapique.

Garnung étudie dans sa thèse l'éosinophilie des tumeurs malignes. Il rapporte plusieurs cas de grande éosinophilie cette fois :

— un réticulo-sarcome périnéal, sans métastases, qui présente une infiltration locale importante d'éléments éosinophiles, s'accompagne d'une éosinophilie sanguine à 74 %;

— un lymphosarcome du cou sans métastases; éosinophilie : 44 %;

— un cancer pulmonaire avec métastases, avec infiltration locale éosinophilique : 34 % (Kappis);

— une tumeur hypophysaire à métastases médiastinales : 31 %;

— une tumeur médiastinale à métastases pleuro-pulmonaires : 40 %;

— un cancer utérin à métastases nombreuses : 28 %. Strisower, qui décrit ce cas, indique que les ganglions du foie,

sièges de métastases, étaient abondamment infiltrés d'éosinophiles. De même, la moelle sternale était riche de ces éléments;

— un cancer du côlon à métastases hépatiques : 30 % (Czaki);

— un cancer de la vésicule biliaire généralisé : 20 %;

— une tumeur rénale à métastases multiples, osseuses en particulier : 70 %;

— un sarcome hépatique à métastases osseuses et infiltration discrète éosinophilitique du foyer primitif : 45 %.

Chiray et Baudoin ont observé un cas de cancer du pancréas avec métastases, accompagné de 70 % d'éosinophiles; ces auteurs citent d'autres cas de tumeurs malignes coïncidant avec une grande éosinophilie : un cancer du poumon (Rieux); un cancer du sein généralisé (Dufour), un autre cancer du pancréas.

Récemment enfin, Rapopport et Isaacson groupent 34 observations de tumeurs malignes avec éosinophilie.

De l'étude de ces cas nombreux, il apparaît :

1° que le type histologique du cancer n'est pas indifférent; l'éosinophilie semble accompagner, d'une manière plus constante, les sarcomes;

2° que l'état de la tumeur importe également : assez souvent, ce sont des néoplasmes présentant des foyers de nécrose; ainsi, le néo du côlon à métastases hépatiques décrit par Czaki est ulcéré; les noyaux secondaires hépatiques du cancer observé par Chiray et Baudoin sont nécrosés et présentent des abcès; le cancer pulmonaire décrit par Kappis est aussi largement nécrosé;

3° que cette éosinophilie ne s'accompagne pas d'hypertrophies ganglionnaires, hépatique ou splénique, à moins de généralisation à ces organes. Il n'y a aucun signe clinique particulier; c'est la découverte fortuite d'un examen de sang.

Il est admis qu'il ne s'agit pas de leucémies à éosinophiles coïncidant avec des tumeurs malignes : l'association de ces deux éléments est évidemment beaucoup plus rare que l'éosinophilie élevée du cancer. On n'a noté, d'autre part, aucune des manifestations cliniques particulières aux états leucémiques; enfin et surtout, l'examen hématologique n'a jamais révélé de formes immatures;

4° que l'existence de métastases, en particulier osseuses, influe beaucoup sur l'apparition de l'éosinophilie. Ainsi, le cas rapporté par Manlio Pisa, sarcome hépatique qui a étendu ses métastases à la moelle osseuse; Pancotto observe une atteinte de la colonne vertébrale; beaucoup d'autres cas sont du même ordre; celui décrit par Paviot, Levrat et Guichard, et qui ne présente aucune métastase, constitue presque l'exception; mais la nature particulière de la tumeur (réticulo-sarcome périnéal) est suffisante pour rendre compte de la grande éosinophilie qui l'accompagne.

Certains distinguent l'éosinophilie légère, souvent rencontrée, de la grande éosinophilie, qui traduit l'existence de métastases surtout osseuses, et constitue un élément, dont on doit tenir compte avant de décider une intervention d'exérèse.

A ces faits cliniques, s'ajoutent des observations expérimentales : Fibiger et Claude ont constaté, au niveau de greffes cancéreuses, des infiltrations d'éosinophiles semblables à celles observées sur les coupes de tumeurs humaines. De même, à la croissance du greffon cancéreux correspond une éosinophilie sanguine, dont l'intensité reflète assez exactement la vitalité du transplant.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer l'origine de l'éosinophilie des tumeurs malignes. C'est un vaste problème, qui rejoint celui de l'éosinophilie sanguine en général; nous nous contenterons d'en rappeler les grandes lignes, en nous attardant au fait particulier qui nous intéresse.

Pour Weinderich, les granulations éosinophiles sont d'origine érythrocytaire. Les polynucléés phagocytent les globules rouges, et se chargent des débris hématiques. Mais cette hypothèse ne s'est pas trouvée confirmée *in vitro*, pas plus d'ailleurs que par des expériences sur des animaux. Dans le cas présent, il faudrait admettre que le cancer s'accompagne d'hémolyse, ce qui est loin d'être constant. Enfin, l'ictère hémolytique et les syndromes d'hyperérythrolyse devraient s'accompagner d'une éosinophilie importante.

L'origine des éosinophiles, selon Erlich, Maximov, est exclusivement médullaire. La genèse locale n'existe pas. Les infiltrations en foyer seraient dues rarement à la transformation myéloïde des tissus, le plus souvent au transport des cellules par le courant sanguin, en des points vers lesquels les attirent des tactismes variés; l'éosinophilie locale est toujours précédée d'une éosinophilie sanguine.

Pourtant, l'hypothèse de l'origine locale des éosinophiles a trouvé de nombreux défenseurs, qui se sont appliqués à l'étudier dans ses différentes déterminations.

C'est ainsi que Giffin, Aubertin et Giroux attribuent à l'anoxie chronique causée par la ventilation pulmonaire insuffisante et les scléroses du parenchyme, l'éosinophilie pulmonaire surtout péri-bronchique, de l'emphysème ou de certaines tuberculoses. Or, Antoniazzi n'a pu le confirmer par ses recherches expérimentales : il n'a trouvé d'éosinophiles dans aucun poumon collabé, où la ventilation pulmonaire était pourtant, de ce fait, très réduite. Cependant, Besançon et Bernard établissent que, dans l'asthme, il existe, à côté de l'éosinophilie sanguine, une éosinophilie pulmonaire d'origine conjonctive.

La genèse *in situ* de l'éosinophilie pleurale est généralement admise. Widal et Faure-Beaulieu ont montré que par des examens répétés du liquide pleural, on pouvait saisir tous les stades de transformation du lymphocyte au polynucléaire éosinophile. Branconi fait également dériver du monocyte l'éosinophile du liquide pleural. La même origine

locale des éosinophiles des pleurésies cancéreuses est admise par Favre. Enfin, Chauffard explique de la même façon l'éosinophilie du kyste hydatique. Le cas rapporté par Paviot, Levrat et Guichard paraît venir appuyer l'hypothèse de l'origine locale des éosinophiles. Il s'agit d'un sarcome périnéal, d'une richesse extraordinaire en éléments éosinophiles. Mais cette infiltration, peu intense dans les zones de tissus indifférenciés, est maxima dans les plages de « tissu de différenciation conjonctive; on voit les granulations éosinophiles dans toutes les variétés de cellules conjonctives, dans les cellules réticulées, les fibroblastes et même dans les cellules endothéliales. On assiste à l'apparition progressive de granulations dans certaines cellules qui ne contiennent que quelques grains acidophiles dans une aire limitée ». Bref, « on a toutes les transitions entre les cellules conjonctives éosinophiles du type fixe, les cellules mononucléées mobiles, et les polynucléaires éosinophiles ». C'est « une véritable gamme d'éléments éosinophiles tissulaires, polynucléés éosinophiles agranuleux ou granuleux, mononucléés éosinophiles, ou cellules réticulo-endothéliales, souvent pourvues de quelques granulations oxyphiles. Il est difficile de ne pas voir entre ces éléments un lien génétique commun, une filiation d'éléments éosinophiles depuis la cellule fixée jusqu'à la cellule libre, depuis l'élément réticulo-endothélial jusqu'au polynucléé adulte ».

Ainsi, Paviot, Levrat et Guichard, comme avant eux Chauffard et Möllendorff, affirment l'origine histioïde de l'éosinophile; l'éosinophilie sanguine importante qui accompagne la tumeur est secondaire à l'éosinophilie tissulaire. Nés dans le stroma conjonctif du sarcome, les éléments sont ensuite charriés par le courant circulatoire. Pour les auteurs, les éosinophilies des tumeurs, quand elles sont importantes, reconnaissent une double origine : tissulaire et médullaire.

La cause de l'éosinophilie est aussi discutée que son origine. Certains pensent qu'il se forme au niveau de la tumeur des substances éosinotactiques. On ne peut préciser leur

nature; elles prendraient naissance dans les foyers de nécrose qui ne sont pas exceptionnels dans les cancers, et c'est leur action sur la moelle osseuse qui déterminerait l'apparition des éosinophiles. Parmi ces substances, l'acide lactique, produit du métabolisme de la cellule néoplasique surtout dans les cancers à allure extensive et chez les sujets jeunes, posséderait particulièrement cette propriété. On a pu, en effet, vérifier expérimentalement que l'injection d'acide lactique à des animaux détermine une élévation du taux des éosinophiles (Battaglia). Cette hypothèse rend compte également de l'éosinophilie importante, que déclenche souvent un traitement radiothérapique quand il provoque une fonte tumorale. Mais il est encore possible de rapporter à une stimulation des tissus hémopoïétiques l'éosinophilie post-radiothérapique. Cependant, des foyers de nécrose n'existent pas toujours dans des cancers accompagnés pourtant de fortes éosinophilies; et des tumeurs largement ulcérées s'observent souvent sans modification appréciable de la formule sanguine.

Aussi Strisower invoque-t-il un autre mécanisme pour expliquer l'éosinophilie du cancer; il la rapproche de celle fréquente chez les vagotoniques (Eppinger et Hess), de celle de l'asthme, qui survient sur un terrain d'hypertonie ou plutôt de dystonie du vague : c'est une irritation du vague par une tumeur atteignant le tronc nerveux dans son trajet périphérique, qui la déterminerait; il rapporte, en effet, un cas de cancer du col utérin dont certaines métastases ganglionnaires comprimaient le pneumogastrique dans la région cervicale. On conçoit qu'un tel mécanisme n'intervienne que dans un nombre restreint de tumeurs; des cancers au stade local ont pu donner des éosinophilies très élevées.

D'autres auteurs voient dans cette éosinophilie la traduction d'un état de sensibilisation à des protéines étrangères. Les maladies dites de sensibilisation, parmi lesquelles l'asthme et ses parentés morbides, s'accompagnent d'une éosinophilie sanguine modérée, mais assez constante. Besançon

considère que le polynucléaire éosinophile traduit spécifiquement la réponse du tissu conjonctif ou de la moelle à l'action agressive de substances protéiques étrangères. Le néoplasme, se comportant comme un allergène, déterminerait de la même façon l'apparition d'éosinophilie. Ce serait une explication satisfaisante si l'inconstance de la modification sanguine dans le cancer ne lui enlevait une partie de son poids. Mais, ajoute-t-on, il y a, à cette rareté relative, une raison : une prédisposition particulière intervient, qui a son plein effet dans ces cas d'éosinophilie familiale dont Manlio Pisa rapporte un exemple typique, où l'on observe l'éosinophilie, sans autre élément clinique, pendant plusieurs générations. A la base de cette prédisposition se placerait également un dysfonctionnement thyroïdien agissant par l'intermédiaire d'un trouble biochimique humoral : déséquilibre des colloïdes du plasma et hypoprotéinémie. C'est l'opinion de Benedetti, confirmée par les travaux de Weill et Fiessinger sur la nature protéique des granulations éosinophiles. Elle permet d'expliquer l'éosinophilie d'états qui s'accompagnent comme l'asthme d'une instabilité humorale, d'une tendance aux chocs protéiques et colloïdaux.

Kappis propose une explication très différente : l'éosinophilie serait due à des métastases cancéreuses au niveau de la moelle osseuse. Il a trouvé, en effet, chez un sujet porteur d'un néoplasme pulmonaire, de multiples métastases osseuses, cause de l'importante éosinophilie observée. Mais c'est une constatation assez rare, et parmi les cas rapportés par Paviot, Levrat et Guichard, seul celui de Kappis s'accompagne de propagation à la moelle osseuse.

Par contre, l'origine splénique de l'éosinophilie a donné lieu à des travaux et à des conclusions plus concordantes. Elle serait liée à un hypofonctionnement de la rate. Erlich détermine par splénectomie l'apparition d'une hyperéosinophilie durable; les travaux de Vaquez, Hartmann, Micheli et Pianese ont confirmé la réalité de cette hyperéosinophilie après splénectomie. Mayr et Moncorps ajoutent que les ex-

traits de rate abaissent le taux d'éosinophiles ainsi augmenté. Cependant, Chevalier observe une modification de sens inverse dans les heures qui suivent les injections d'extraits.

Sur le plan clinique se place le syndrome que Chalier et Levrat ont décrit sous le nom de grande éosinophilie sanguine, ou d'insuffisance splénique éosinophilique, constitué par les éléments suivants :

— une éosinophilie importante toujours supérieure à 25 %, sans formes immatures;

— une splénomégalie « semblable à certaines grosses rates de typhoïde »;

— une évolution longue, mais le plus souvent bénigne. On ne peut nier, semble-t-il, son existence en tant qu'affection autonome, bien que récemment encore on ait voulu lui ôter toute valeur, et attribuer à une parasitose occulte (distomatose, trichinose) l'origine du syndrome. C'est pour Chalier et Levrat une manifestation d'insuffisance splénique. L'ablation de la rate, réalisée dans plusieurs cas, fut désastreuse; la mort suivit quelques mois après, ainsi qu'une accentuation de l'éosinophilie. Par contre, la radiothérapie, à doses légères, détermine le retour à la normale de la formule sanguine.

Mais Della Palma pense qu'il convient de regarder au-delà du trouble splénique, et qu'il s'agit d'un déficit fonctionnel du système réticulo-endothélial tout entier. Cette hypothèse est séduisante, constate Benedetti. Elle explique, en effet, et la grande insuffisance splénique éosinophilique, et l'éosinophilie des tumeurs malignes, au cours desquelles le système réticulo-endothélial paraît être souvent déficient. Certes, il est probable que d'autres facteurs interviennent : métastases osseuses, phénomènes de sensibilisation aux produits de nécrose tumorale. Mais ne semble-t-il pas possible d'admettre que le taux élevé d'éosinophiles, dont l'origine réticulo-histiocytaire paraît établie (Chauffard, Besançon, Bernard), traduit dans le cancer, comme dans la maladie de Hodgkin,

une réticulopathie; et ne peut-on pas le considérer comme la traduction d'une réaction hétéromorphe du tissu réticulo-endothélial ? Il s'agirait d'une hypoactivité du mésenchyme actif tout entier, cette altération fonctionnelle expliquant qu'on ne trouve ni modification clinique ni lésions histologiques de la rate.

CHOLESTEROL ET CANCER

Peut-on rapporter à une hypoactivité du système réticulo-endothélial l'hypercholestérolémie fréquente chez les cancéreux ?

L'observation clinique et les recherches expérimentales montrent le rôle du système réticulo-endothélial dans le métabolisme des lipides.

La maladie que Gaucher décrivait sous le nom d' « épithéliome primitif de la rate » est due, en réalité, à une hyperplasie des cellules réticulo-endothéliales et à leur infiltration par des lipides du type des cérébrosides. La grosse rate, pâle et lisse, qui en est la lésion caractéristique, présente un aspect particulier : la pulpe splénique a perdu sa structure habituelle; de grandes cellules, claires, vacuolaires, groupées en alvéoles sont imprégnées d'une substance qui ne donne que faiblement les réactions habituelles des graisses, Soudan, Scharlach; il s'agit, en effet, de lipides phosphorés. Ces cellules vacuolaires sont les éléments réticulo-endothéliaux hyperplasiés et altérés. On les retrouve dans le foie, les ganglions, la moelle osseuse; le système réticulo-endothélial est donc atteint dans son ensemble. Il est à noter que la maladie s'accompagne d'hypercholestérinémie.

Une autre affection, la maladie de Schüller-Christian, témoigne des rapports entre système réticulo-endothélial et métabolisme des lipides. Ici, l'infiltration s'étend également au système tout entier dont les cellules sont surchargées de cholestérine.

Une affection plus rare, la maladie de Niemann-Piek, a une pathogénie identique. Ce sont des phosphatides qui im-

prègnent les éléments réticulés de la rate, du foie et des ganglions.

De plus, à côté de ces altérations globales du système réticulo-endothélial, on observe des cas où l'infiltration lipidique atteint électivement les éléments histiocytaires du tissu conjonctif : ce sont le xanthélasma et les xanthomes. Chauffard a montré l'existence d'une hypercholestérinémie chez les sujets atteints de ces affections.

Enfin, outre ces maladies, qui sont des maladies « de système », on peut observer, dans des états qui s'accompagnent d'hyperlipémie, une infiltration lipidique localisée aux seuls éléments qui fixent les colorants vitaux. Les cellules vacuolaires de la rate du diabète gras possèdent des caractères très voisins de la cellule de la maladie de Gaucher.

A cet ensemble d'observations anatomo-cliniques s'ajoutent des faits d'expérimentation qui confirment l'intervention du mésenchyme actif dans le métabolisme des lipides, dans celui du cholestérol en particulier, dont les particules sont de charge électrique négative comme les colloïdes électivement fixés par les cellules réticulo-endothéliales.

On doit à Anitschkov et à Chalatov d'importants travaux sur le métabolisme de la partie insaponifiable des lipides, la cholestérine. Ils ont observé chez des lapins soumis durant cent jours à un régime riche en cholestérine une infiltration par cette substance des cellules réticulo-histiocytaires.

Goebel et Gnoinski, étudiant le cholestérol après spélectomie et blocage du système réticulo-endothélial par injection de collargol, notent une élévation de son taux; ils concluent que le système réticulo-endothélial a un rôle fixateur dans le métabolisme des lipides, particulièrement du cholestérol, mais qu'il intervient aussi de manière plus active. Parhan et Blinov observent une hypercholestérinémie durant plusieurs mois chez les cobayes splénectomisés. Mais les conclusions d'Abelous, Argaut et Soula sont différentes, puisque ces auteurs ont trouvé une hypocholestérinémie chez des animaux splénectomisés.

C'est d'une donnée clinique que partent Lambin et Steendhout pour affirmer le rôle du système réticulo-endothélial dans le métabolisme des lipides : l'hyperactivité du mésenchyme actif dans l'ictère hémolytique rendrait compte de l'absence d'élévation du taux du cholestérol. Ils étudient ensuite les modifications de l'hypercholestérolémie alimentaire après stimulation du système, réalisée par des injections intraveineuses d'encre de Chine; donnant aux lapins ainsi préparés une alimentation riche en cholestérine, ils constatent la suppression de l'hypercholestérinémie alimentaire.

Si le rôle du système réticulo-endothélial dans le métabolisme des lipides est, en général, admis, les modalités d'action sont plus discutées. Pour certains, ce serait une cholestéropexie et une cholestérolyse : elles expliqueraient l'élévation du taux après splénectomie, la suppression de l'hypercholestérolémie alimentaire par excitation du système réticulo-endothélial. D'autres, en particulier Abelous, Argaud et Soula, invoquent un mécanisme différent : la cholestérinémie plasmatique n'est pas d'origine alimentaire, car on retrouve dans les selles la totalité de la cholestérine de la ration; l'augmentation du taux pendant la digestion précède d'ailleurs l'absorption; enfin, on peut la provoquer par une injection intraveineuse d'acide chlorhydrique; c'est donc le contact de l'acide sur la muqueuse gastrique qui en est l'agent déterminant. L'origine endogène est, par contre, importante : les cellules lysées, la destruction des globules rouges dont la couche superficielle est imprégnée de cholestérine, en fournissent une partie importante; la rate et le système réticulo-endothélial possèdent une fonction cholestérogénique qui s'exerce sur les savons (dès 1920, Laporte et Soula ont montré, *in vitro*, la formation de cholestérine dans la pulpe splénique). Quant à l'élimination, elle se fait par le foie, par les poumons doués d'un pouvoir cholestérolytique (Abelous et Soula); enfin, la cholestérine, substance

plastique, sert à l'édification cellulaire. Le système réticulo-endothélial produit donc la cholestérine, et maintient l'équilibre entre destruction et formation.

Après cet exposé bien incomplet, car nous n'avons pas la prétention d'entrer dans les détails d'un problème aussi complexe, nous en venons aux rapports du cholestérol, des tumeurs malignes et du mésenchyme actif.

Charpy voit dans le cholestérol un agent actif de cancérisation; par transformations, il donnerait, en effet, un corps excitant les mitoses; il en déduit une thérapeutique visant la destruction d'une substance aussi nocive : par la « saponine » cholestérolytique, il aurait réussi à lyser des cellules embryonnaires. Mais ceci ne va pas sans dommage pour les hématies. Taguet s'arrête à des considérations plus générales : le cholestérol aurait dans le cancer un rôle prédisposant; ce qui expliquerait la moindre fréquence des tumeurs malignes chez les méridionaux, végétariens. Il en déduit une sanction thérapeutique : régime hypocholestériné et médication cholestérolytique. D'autres auteurs attribuent également au cholestérol un pouvoir cancérigène. Salmon groupe un certain nombre de faits en faveur de cette hypothèse :

— le cholestérol, comme les corps possédant le noyau phénanthrène, peut devenir cancérigène. D'ailleurs, Roffo a montré le pouvoir cancérigène des oxycholestérols, et Sannir croit qu'un trouble du métabolisme cellulaire aboutit, par transformation des stérols, à la formation de carbures cancérigènes;

— le cholestérol, en injections, ou un régime qui en assure un apport massif, accélère la croissance des greffes cancéreuses (Brancati);

— les tumeurs riches en cholestérol seraient, pour Bierich et Lang, d'un très mauvais pronostic;

— l'hypercholestérolémie présénile, celle de la ménopause, sont des conditions prédisposant au cancer. A la ménopause, s'établit, en effet, un état d'hypersurrénalisme; de même, la castration détermine un hyperfonctionnement hypophy-

saire amenant par l'hormone corticotrope une stimulation cortico-surrénale; or, le rôle des surrénales dans le métabolisme du cholestérol est bien connu (Marañon);

— la thyroïdectomie provoque une augmentation du cholestérol et, parallèlement, favorise le développement du cancer; au contraire, la fièvre qui détermine une cholestérolyse serait un antagoniste du cancer (Salmon).

Concluant au rôle probable du cholestérol dans la genèse du cancer, Salmon en déduit des conséquences thérapeutiques : alimentation pauvre en cholestérine; exercice musculaire en amenant une élimination accrue, biliaire et cutanée.

Si l'on examine des faits précis, le taux du cholestérol chez les cancéreux, on observe :

— Un taux élevé, abaissé par les rayons X à faibles doses (Hubert).

— Pour Reding, un taux le plus souvent élevé : sur 20 cancéreux, tous, sauf 4 cancers avancés avec métastases, ont un taux élevé :

2,70 par la méthode colorimétrique;
1,97 par la méthode à la digitonine.

La différence entre les deux taux proviendrait du fait que la méthode colorimétrique décèle des substances voisines du cholestérol, comme les hormones sexuelles, ou dérivées de ce corps.

— Loiseleur et Morel notent une élévation importante au-dessus de 2 grammes, mais ne la retrouvent pas constamment.

— Roffo considère que c'est un élément constant; avec Buchwald, il trouve un taux également élevé dans le liquide céphalo-rachidien.

— Benato, Modval et Pop rapportent 25 cas de cancers avec un taux de cholestérol supérieur à 2 grammes. Ils ob-

servent une baisse rapide après traitement radiothérapique, l'attribuant non seulement à une cholestérolyse comme le veut Roffo, mais aussi à une action sur les organes d'élimination et sur ceux qui en font la synthèse.

— Nous avons vu que Argaud, Soula et Abelous attribuent au système réticulo-endothélial une action cholestérogénique, et que, pour eux, la cholestérine, substance plastique, est utilisée à l'édification cellulaire. Aussi observent-ils une hypercholestérolémie « correspondant à un apport massif de substances plastiques », tandis que l'hypocholestérolémie survient tardivement, quand il n'y a plus édification mais misère physiologique.

— Schümacker et Peyrecave ont toujours noté un taux élevé de cholestérol chez les cancéreux. Steendhoudt et Vassiliadis l'observent dans la moitié des cas, mais insistent sur les variations chez un même malade.

— Par contre, pour Loeper, Debray, c'est un abaissement de cholestérol qui accompagne les tumeurs malignes, tandis que s'élèvent les lipides non cholestéroliques : lécithines et acides gras.

Le rôle du système réticulo-endothélial dans le métabolisme des lipides est prouvé par des faits cliniques, des observations histologiques indiscutables. L'expérimentation confirme ces données d'une manière assez constante.

Le développement du cancer s'accompagne assez souvent d'une augmentation du taux du cholestérol; si l'on ne doit pas voir dans ce trouble humoral le *primum movens* du cancer, ne paraît-il pas possible de le considérer comme le témoin d'une hypoactivité du système réticulo-endothélial dont les fonctions cholestérolytique et cholestéropexique se trouvent, de ce fait, amoindries ? Il est probable d'ailleurs que cette modification humorale ne répond pas à une cause unique. Les travaux de Reding rendent acceptable une autre explication; ils ont montré chez les sujets porteurs de foyers où s'opèrent d'importantes résorptions protéiques — frac-

tures, fausses couches, traumatismes — une élévation du cholestérol tant par la méthode de Grigaut que par celle à la digitonine. Ces modifications sont exactement comparables à celles observées chez la majorité des cancéreux. Or, ne s'opère-t-il pas également d'importantes résorptions protéiques au niveau des foyers néoplasiques ?

L'hyperglycémie fréquente des cancéreux peut-elle être expliquée par une hypoactivité du système réticulo-endothélial ?

L'hyperglycémie est d'observation assez courante au cours du cancer. Reding constate chez les sujets porteurs de tumeurs malignes un trouble de la glycorégulation; une courbe anormale d'hyperglycémie constitue, selon lui, une des bases humorales du terrain cancéreux. Sendrail, étudiant le sang des cancéreux, note l'hyperglycémie au nombre des modifications du chimisme plasmatique. L'élévation du taux porterait surtout, pour Bierry et Rathéry, sur le sucre protidique.

Les causes invoquées à l'origine de ce trouble humoral sont diverses :

— Achard, Loeper et Weil l'expliquent par une insuffisance de la glycolyse.

— D'autres le supposent lié à un besoin accru des cellules; on connaît, en effet, le métabolisme très actif des hydrates de carbone dans les cellules néoplasiques.

Toute production d'anticorps s'accompagnant d'hyperglycémie, celle du cancer traduirait un processus d'immunité; et Rhadenbourg a montré que des injections de protéines homologues déterminent une hyperglycémie moins importante chez des sujets porteurs de tumeurs étendues dont les défenses sont épuisées que chez des sujets dont l'état général et la vitalité sont conservés.

Cependant, aucune de ces hypothèses ne paraît entièrement satisfaisante; aussi est-il permis de chercher dans d'autres mécanismes la raison de cette perturbation humorale.

L'intervention du système réticulo-endothélial dans le métabolisme des hydrates de carbone est généralement admise; elle est prouvée par de nombreuses recherches expérimentales. On doit, en particulier, à Denant d'importants travaux sur ce sujet. Il observe, chez des chiens, une élévation du taux de la glycémie, après blocage du système réticulo-endothélial; de 0 g. 57 avant les injections d'argent colloïdal, il passe à 1 g. 05, devient normal dans les jours qui suivent l'expérience, et descend même au-dessous du taux initial. Ce dernier fait s'explique d'ailleurs : il est illusoire, nous l'avons vu, de prétendre réaliser un blocage durable; le système réticulo-endothélial est pour cela trop mobile, ses cellules n'ont pas la même réceptivité. Aussi dans les expériences de Denant, un moment perturbé et inhibé, il se trouve, en définitive, stimulé.

Des auteurs américains ont montré, sur des coupes de fragments d'organes prélevés au cours d'opérations abdominales, qu'un apport intense de glucose, réalisé par des injections intraveineuses de sérum sucré, amenait une hypertrophie des cellules de Küppfer. Marx étudie la glycémie des animaux splénectomisés et qui ont ensuite reçu des injections intraveineuses de glucose; elle est supérieure à celle des animaux témoins; la splénectomie, qui prive l'animal d'une partie de son système réticulo-endothélial, trouble donc la glycorégulation. Les expériences d'Escudéro conduisent à la même conclusion. Des chiens, auxquels on enlève le pancréas par opérations successives, ne présentent pas de diabète maigre; la pancréatectomie en plusieurs temps permet le jeu des suppléances, dues, pour l'auteur, au mésenchyme actif. Mais si l'animal, en équilibre relatif, est splénectomisé, il tombe rapidement dans un coma acidosique.

Le mésenchyme actif réalise donc une glycogénopexie et participe à la glycorégulation. Aussi semble-t-il possible de rapporter à un trouble de ces fonctions, déterminé par une hypoactivité du système réticulo-endothélial, l'hyperglycémie souvent constatée chez les cancéreux.

L'EXPLORATION DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

Les moyens dont on dispose pour étudier le système réticulo-endothélial sont nombreux. La simple formule sanguine peut fournir des indications par l'étude du taux des monocytes, si l'on en admet l'origine uniquement réticulo-endothéliale. On peut provoquer une spléno-contraction; la ponction de rate donne aussi des renseignements. On peut encore recourir à l'examen histologique de la rate, du foie. Il n'est applicable qu'aux animaux dont il nécessite le sacrifice; en outre, il doit être complété par d'autres méthodes, car la charge d'une cellule en granulation de colorant n'est pas toujours proportionnelle à son activité. Dans sa thèse, Cazal rapporte les résultats décevants de l'exploration fonctionnelle du mésenchyme actif par l'épreuve d'Adler dans deux cas de réticulose histiomonocytaire, et il conclut à la supériorité, en définitive, de l'examen histologique.

L'intervention du système réticulo-endothélial dans le métabolisme des pigments sanguins offre des moyens d'investigation assez précis; nous étudierons ainsi les rapports entre urobiline, bilirubine et système réticulo-endothélial.

Mais, plus souvent, on a recours à des épreuves particulières : celle au vésicatoire de Kauffmann, et plusieurs autres qui mettent en jeu la fonction colloïdopexique du mésenchyme actif :

— l'épreuve de Leites et Riabow au fer colloïdal;

— celle de Saxhl et Donath, utilisant une émulsion huileuse;

— celle enfin du rouge Congo d'Adler et Reimann.

Nous sommes donc conduit à étudier la colloïdopexie, et

nous analyserons plus longuement l'épreuve d'Adler, puisque c'est par elle que nous avons tenté de définir l'état du système réticulo-endothélial chez les cancéreux. Nous étudierons sa technique, sa valeur, discutée par certains, mais que la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître.

Auparavant, il n'est pas sans intérêt de s'arrêter un instant aux indications que l'on peut obtenir sur le fonctionnement du mésenchyme actif, par l'étude de la bilirubinémie et de l'urobilinurie.

I. — Bilirubinémie. — Urobilinurie et activité du système réticulo-endothélial.

Le mésenchyme actif intervient dans le métabolisme des pigments sanguins; une méthode d'exploration fonctionnelle s'offre donc; elle est peu employée, mais intéressante; c'est l'étude des produits de ce métabolisme : bilirubine et urobiline.

La bilirubigénèse est un phénomène complexe (Fiessinger); elle a soulevé des discussions passionnées. L'hémoglobine se dissocie en un protide; la globine et un pigment : l'hématine. Celle-ci, hydratée, abandonne son fer : on a la bilirubine.

Pour les classiques, la rate interviendrait uniquement dans le passage d'hémoglobine à hématine; le reste de ce processus se passerait au niveau des cellules épithéliales du foie. La formation du pigment reviendrait donc, presque uniquement, à cet organe. Mais de nombreux faits tant expérimentaux que cliniques viennent à l'encontre de cette théorie. Si l'on perfuse une rate avec un liquide contenant de l'hémoglobine, il apparaît de la bilirubine. Ce même pigment est décelé chez le chien après hépatectomie. Lewis a montré que les cellules de la pulpe splénique de la grenouille contenaient des pigments ferrugineux et de la biliverdine; Sabrazès et Muratet ont mis en évidence de la bilirubine dans

des hématomes vieillis, tandis qu'Eppinger relevait un taux de bilirubine plus élevé dans le sang de la veine splénique que dans celui de l'artère au cours de splénectomie pour ictère hémolytique. Cet ictère, dans lequel il n'y a aucune lésion primitive de la cellule hépatique, s'accompagne de bilirubinémie élevée. Ainsi donc, le foie n'est pas indispensable à la bilirubigénèse; il y a une bilirubine d'origine extrahépatique. Aussi, Brûlé n'attribuait au foie qu'un rôle d'excrétion : « Il n'a aucunement à intervenir; la bilirubine se produit dans certains tissus, et arrive toute formée à la cellule hépatique, qui en règle le passage dans les voies biliaires. »

Cette théorie, à son tour, se révèle trop absolue. Hijmans van den Bergh, reprenant ce problème, a distingué :

— une bilirubine directe, celle des voies biliaires ou de l'ictère simple, qui donne directement la coloration violette avec le diazo-réactif;

— une bilirubine indirecte, celle de l'ictère hémolytique, qui n'est décelée, à la diazo-réaction qu'après addition d'alcool.

Et on pense que la bilirubigénèse comprend plusieurs temps : en premier lieu, les cellules réticulo-endothéliales élaborent une bilirubine indirecte, à partir de l'hémoglobine fournie par la destruction des globules rouges. L'hépatectomie laisse toujours subsister cette bilirubine indirecte. Ce pigment, par la circulation porte, arrive au foie; la bilirubine, « dissimulée » jusque-là, « fixée sur les protides », devient apparente, directe; son élimination normale se fait par la bile.

On conçoit donc que le dosage de la bilirubine indirecte, suivant la technique de Hijmans van den Bergh, puisse donner des indications sur le fonctionnement du système réticulo-endothélial. Elevée, elle indiquera une hypoactivité de ce système. Notons que le dosage du fer métallique pro-

venant de l'hémoglobine, par la réaction de Perls, est susceptible de fournir des renseignements analogues; mais cette notion est seulement théorique et ne peut avoir de valeur pratique que dans les cas de destruction globulaire intense.

L'étude de l'urobilinurie, comme celle de la bilirubine indirecte, peut indiquer l'état du mésenchyme actif. Son mode de formation paraît être le suivant : elle provient de la bilirubine directe; formée dans l'intestin, elle passe dans la circulation. S'il n'y en a pas de trace décelable dans le sang à l'état normal, c'est que le système réticulo-endothélial la capte; si ce système est lésé, ou s'il y a formation importante de bilirubine indirecte, elle apparaît dans le sang et son taux dans l'urine s'élève. L'urobiline n'est donc pas le pigment du foie malade (Hayem). Une urobilinurie forte traduit une inhibition réticulo-endothéliale. De fait, on a montré (Winternitz) le parallélisme de son taux et de l'index rouge Congo de l'épreuve d'Adler. De cette façon s'expliquent les urobilinuries élevées de maladies infectieuses avec intégrité de la cellule hépatique (du Bois), en particulier de celles qui, comme la typhoïde, la mononucléose infectieuse, s'accompagnent d'atteinte précoce du système réticulo-endothélial.

II. — L'exploration fonctionnelle du système réticulo-endothélial.

L'épreuve de Kauffmann consiste dans l'étude de la réaction cellulaire dans un territoire irrité par un petit emplâtre à la cantharide; on dispose sur la peau un petit vésicatoire de 2 centimètres sur 2 centimètres, et vingt-quatre heures après, on prélève par ponction le liquide de la bulle qui s'est élevée; après centrifugation, étalement et coloration, on détermine le nombre de cellules par millimètre cube de

liquide; on procède ensuite à l'établissement de la formule, qui se présente de la façon suivante à l'état normal :

— Polynucléaires neutrophiles, 90 à 96 %;
— Polynucléaires éosinophiles, 0 à 2,5 %;
— Histiocytes, 1 à 10 %.
— Lymphocytes, 0 à 6 %;

L'histiocyte est évidemment l'élément le plus important à étudier, puisqu'il traduit la réaction du système réticulo-endothélial, réaction locale, image de la réaction générale. Les histiocytes disparaissent en cas d'insuffisance grave réticulo-endothéliale.

Cette épreuve a été employée par Zacherl chez les cancéreux; il en aurait obtenu des indications intéressantes. Cazal rapporte 2 cas de réticulose histio-monocytaire dans lesquels l'épreuve a montré 20 % d'histiocytes. Mais il semble que des résultats aussi nets ne soient pas constants, et que les manifestations cutanées, même subjectives, comme dans les cas de Cazal, constituent un élément qui les favorise. D'autre part, la numération, surtout dans les taux faibles, ne va pas sans difficultés.

Notons deux tests qui ont été encore proposés : la mesure du complément. Mais Landsberger a montré qu'on ne pouvait lui attribuer une grande valeur; les résultats qu'elle donne sont opposés à ceux fournis par les autres épreuves.

Plus récemment, Wetzler, Ligetti et Wiesner rapportent l'isolement de deux facteurs d'origine hypophysaire, qui semblent étroitement liés à l'activité du système réticulo-endothélial; l'un, dit positif, stimulerait l'activité du système; l'autre, négatif, l'inhiberait. Ils vérifient la présence du facteur positif chez des animaux sains, celle du négatif chez des animaux porteurs de greffes cancéreuses. De même, ils retrouvent le facteur négatif dans le sang de 20 cancéreux sur 22 malades examinés, et ils espèrent en déduire un indice de pronostic en cours de traitement. Cependant,

il ne semble pas que ces résultats soient constants. Reprenant, en 1946, des travaux analogues, Connell, Munro et Madley obtiennent les pourcentages suivants, pour 100 cancéreux examinés :

— 40 % à facteur négatif;
— 34 % à facteur positif;
— 18 % sont indifférents.

Et ces auteurs concluent qu'on ne peut tirer de ces recherches un élément de pronostic, et qu'à la place de ce test peu probant, mieux vaut pratiquer l'épreuve d'Adler et Reimann dans l'étude du système réticulo-endothélial.

*
* *

Les trois épreuves que nous allons étudier à présent s'adressent à la fonction colloïdopexique. Il convient donc d'étudier cette fonction importante du système réticulo-endothélial.

La fonction colloïdopexique.

La colloïdopexie est une propriété très vaste des cellules du système réticulo-endothélial. Ces cellules fixent, en effet, des lipides, des protides, des pigments sanguins provenant de la lyse des hématies, et certains colorants et substances colloïdales. Aussi peut-on dire que la chromopexie n'est qu'une modalité de la colloïdopexie (Damade).

La fixation de certains colorants vitaux est une propriété essentielle du système réticulo-endothélial. C'est elle qui a conduit à grouper, en un ensemble fonctionnel, des éléments cellulaires dispersés dans tout l'organisme : Ribbert trouve les particules de carmin lithiné dans les cellules de Küppfer, les cellules réticulaires de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions, tandis que Goldmann décèle les mêmes éléments à l'aide du bleu pyrrhol.

Ces substances, électivement fixées, ont une propriété commune : celle d'être de charge électrique négative (« Les cellules réticulo-endothéliales, écrit du Bois, se comportent comme l'anode naturelle de l'organisme ») ; si bien que parmi les colorants vitaux, seuls les colorants acides, électro-négatifs, sont électivement captés par les cellules ; les colorants basiques, tel que le bleu de méthylène, électro-positifs, imprègnent également d'autres variétés d'éléments.

Du Bois classe en quatre groupes les substances fixées par le système réticulo-endothélial :

« — les colorants acides : rouge Congo, bleu pyrrhol, carmin lithiné, bleu d'isamine.

» — les métaux colloïdaux : argent, cuivre, ou les métalloïdes, comme l'arsenic.

» — les suspensions colloïdales, à grosses particules : encre de Chine, charbon.

» — enfin, des produits de métabolismes (hémoglobine, protides, lipides) qui se présentent à l'état colloïdal ; neutres électriquement, ils deviennent électro-négatifs dans les milieux de l'organisme légèrement alcalins. »

Des facteurs, autres que la charge électrique des particules, influencent la chromopexie ; les territoires cellulaires possèdent des affinités particulières : la moelle osseuse pour l'encre de Chine ; le carmin lithiné imprègne de préférence les cellules de Küppfer, tandis que les endothélias vasculaires fixent surtout le bleu pyrrhol ; d'autre part, la propriété pexique est d'intensité variable : celle des cellules de la pulpe splénique est très marquée, de même celle des histiocytes, tandis que les endothélias vasculaires fixent seulement les colloïdes de grande dispersion (Merklen). La dispersion fait varier, en effet, la colloïdopexie : une grande dispersion la facilite, l'étend à la majorité des éléments du système réticulo-endothélial.

La voie d'administration n'est pas indifférente. Les particules de colorant, introduites sous la peau, ponctuent les

histiocytes de la région; elles peuvent ensuite apparaître dans les cellules des sinus lymphatiques du voisinage; ou bien les histiocytes se mobilisent et apparaissent dans le courant circulatoire, chargés des granulations fixées. On a pu suivre (du Bois) le trajet des granulations colloïdales introduites par voie orale. La fixation est faible; captées par les cellules des villosités intestinales, elles gagnent, par voie vasculaire, le tissu réticulo-endothélial du foie, de la rate, de la moelle osseuse. Et du Bois fait également remarquer que c'est là, sans doute, le chemin parcouru par les débris hématiques qui, du tube digestif, gagnent les tissus où l'hémoglobine subira ses transformations terminales.

La voie intraveineuse assure une répartition plus uniforme de la substance introduite dans l'organisme, qui imprègne tout d'abord les cellules des endothélias vasculaires, mais gagne ensuite le foie, la rate, la moelle osseuse, éléments majeurs du mésenchyme actif.

Enfin, puisque c'est à la fois par la voie vasculaire et la voie lymphatique que s'opère le transport des particules, il est évident que les conditions circulatoires locales influent sur la répartition du colorant : l'hyperémie en accentuera l'apport; mais la colloïdopexie ne sera plus marquée que si parallèlement l'activité des éléments cellulaires se trouve stimulée, car la fixation est un phénomène actif (du Bois).

Le mécanisme de la fixation demeure assez mystérieux; on en connaît les grandes lignes; le premier temps est un phénomène physique d'adsorption : la membrane de la cellule possède des caractères physiques particuliers, tandis que le colloïde électro-négatif abaisse la tension superficielle, favorisant ainsi le contact avec la surface cellulaire. Ensuite s'effectue une véritable absorption : les granulations pénètrent dans le protoplasme; des vacuoles apparaissent; les particules métalliques non digestibles demeurent longtemps dans les cellules avant d'être lentement conduites vers les ganglions ou la moelle osseuse; au contraire, la cellule digère par ses ferments les substances organiques, les protéines par

exemple, et l'apparition dans le plasma d'albumines du type globulines correspond sans doute au stade final de cette digestion (du Bois). Cette absorption s'accompagne de modifications de la cellule : hypertrophie, discrète ou importante (ainsi se constitue la grande cellule vacuolaire de la maladie de Gaucher); hyperplasie des éléments voisins, car les cellules du système réticulo-histiocytaire sont étroitement solidaires.

Il est donc logique, pour juger l'état fonctionnel du mésenchyme actif, de mettre en jeu la colloïdopexie, dont l'intensité sera le reflet de l'activité globale du système.

La substance introduite dans l'organisme ne doit pas léser la cellule, qui la fixera. Pour cette raison, certains colorants électro-négatifs ne peuvent être employés, tel le bleu de trypan, à cause de son action caryoclasique. Trois épreuves sont utilisées : celle de Leites et Riabow, celle de Saxhl et Donath, celle d'Adler et Reimann. Certains auteurs pensent, en outre, que l'épreuve de Rosenthal à la tétrachlorephénolphtaléine, habituellement pratiquée dans l'exploration fonctionnelle du foie, peut servir à l'étude du mésenchyme actif.

Leites et Riadow utilisent le saccharate de fer, fixé presque uniquement par les éléments réticulo-endothéliaux du foie, de la rate, de la moelle. On mesure l'intensité de la fixation, en comparant deux échantillons de sang prélevés : l'un, quelques instants après l'injection; l'autre, longtemps après. C'est un territoire bien défini qui se trouve exploré; autre avantage : le dosage du fer colloïdal serait plus aisé que celui des colorants.

Dans l'épreuve de Saxhl et Donath, on suit à l'ultramicroscope la disparition dans le sérum d'une substance organique, une fine émulsion de graisses. Normalement, neuf minutes après l'injection, on ne doit plus trouver trace de l'émulsion huileuse. Utilisée par Saxhl et Donath dans l'exploration du mésenchyme actif, cette épreuve a été également pratiquée au cours d'affections variées : maladie de

Basedow, où la disparition des gouttelettes est rapide; cirrhose, où elle est ralentie; ictère, intoxications.

Certains auteurs considèrent que l'épreuve de Rosenthal peut être utilisée au même titre que les précédentes techniques. La tétrachlorephénolphtaléine présente dans le plasma les caractères des colloïdes électro-négatifs, ce qui implique une fixation par les éléments réticulo-endothéliaux (Adler-Reimann et Edel). On a montré expérimentalement que le blocage détermine une rétention temporaire du colorant, tandis que des injections stimulantes de métaux colloïdaux font baisser la concentration dans le sang. On a pu observer une rétention élevée dans des infections comme le paludisme, dans lesquelles l'insuffisance hépatique est moins importante que la perturbation du mésenchyme actif. L'épreuve est cependant appliquée plus souvent à l'exploration de la fonction chromagogue hépatique, encore qu'on lui préfère, dans ce cas, le rose bengale, moins toxique. Elle ne paraît pas d'application pratique, car elle étudie le fonctionnement du foie dans son ensemble, sans qu'on puisse dissocier les rôles respectifs des éléments réticulo-endothéliaux et des cellules hépatiques dans la rétention du colorant.

L'épreuve d'Adler et Reimann.

Adler et Reimann ont proposé l'étude de la disparition d'une solution de rouge Congo, injectée par voie intraveineuse.

Le rouge Congo est un sel sodique de l'acide benzidine diazobinaphtylamine sulfonique; il se présente, en solution aqueuse, sous la forme colloïdale, et ses micelles ont une charge électrique négative. Colloïde électro-négatif, il est donc électivement fixé par les cellules réticulo-endothéliales. Bayliss a montré son innocuité absolue pour la cellule qui le fixe; il convient cependant de n'utiliser que des solutions fraîchement préparées et filtrées. Sur d'autres colloïdes électro-négatifs, comme le bleu pyrrhol, il possède, en outre,

l'avantage de garder sa coloration dans l'organisme, si bien qu'on peut facilement le doser au colorimètre.

Avant Adler et Reimann, d'autres auteurs ont étudié sa disparition au cours de l'amylose, des néphroses, des ictères (Bennhold); nous verrons plus loin qu'il convient de tenir compte de ces éléments pour interpréter les résultats de l'épreuve d'Adler. On a pratiqué l'épreuve au rouge Congo dans des états pathologiques variés, jusque dans la toxémie gravidique et l'éclampsie. Le rouge Congo a reçu, d'autre part, des applications thérapeutiques, auxquelles il convient de s'arrêter, car elles résultent de l'affinité du colorant pour le système réticulo-endothélial; la mise en jeu de la colloïdopexie détermine, en effet, une stimulation fonctionnelle globale du système.

Le rouge Congo possède une action hémostatique très nette; découverte par Wedekind, elle a trouvé depuis des applications nombreuses, et c'est avec succès qu'on l'emploie dans le traitement d'hémorragies d'origines très variées. De nombreux auteurs reconnaissent son action efficace dans les hématémèses, les hématuries. Morlock et Scott-Pinchin insistent sur son action puissante dans le traitement des hémoptysies tuberculeuses. Ces observations ont été souvent confirmées. Il a été utilisé avec succès dans les hémorragies de la fièvre typhoïde, dans le traitement préopératoire des sujets en ictère par rétention. Nuytten et Merlen l'ont employé avec succès dans les hémorragies profuses des cancéreux, tandis que Messa et Zolazzi en ont obtenu des résultats intéressants, qu'ils estiment aussi nets que ceux de l'hépatothérapie, dans l'anémie pernicieuse. Il serait fastidieux de continuer cette énumération. Signalons pourtant son application par Trossarelli dans l'hémogénie. Le fait intéressant est que le rouge Congo assure l'hémostase en augmentant le fibrinogène et surtout le nombre des plaquettes. Or, il est vraisemblable que les hématoblastes ont leur origine dans les mégacaryocytes; la théorie de Wright groupe, en effet, pour elle, un si grand nombre d'arguments embryolo-

giques, hématologiques et cliniques, qu'elle est généralement admise. D'autre part, la mégacaryocytose dépend en partie du système réticulo-endothélial; les réactions de ce système sont, en effet, très variées; mais, comme le dit Cazal, on peut distinguer des réactions hétéromorphes et des réactions homéomorphes amenant l'apparition d'éléments hypertrophiques et hyperplasiques, mais de même nature que le tissu d'origine; ainsi apparaissent des éléments de grandes dimensions, du type de la série mégacaryocytaire; de cette façon, c'est à une stimulation du système réticulo-endothélial que le rouge Congo doit son pouvoir hémostatique. Cette action n'est d'ailleurs pas le propre de ce seul colorant; tous ceux qui ont une affinité pour le système réticulo-endothélial la possèdent : Bedson obtient une augmentation des globulins par des injections d'encre de Chine, qui est aussi un colloïde électro-négatif. Par des agents physiques, tels que les rayons X à petites doses, on arrive au même résultat. Le système réticulo-endothélial possède donc cette fonction, qui s'ajoute à bien d'autres, de régler la coagulation du sang. Par là, il contribue encore, dit Spadolini, « à la défense de l'organisme »; et c'est à « une vraie fonction sécrétoire, de nature holocrine, que peut être comparée cette fonction du système réticulo-endothélial, qui verse dans la circulation les produits de désintégration de ses éléments constitutifs ».

Technique d'Adler et Reimann.

La technique fixée par Adler est la suivante : on utilise une solution de rouge Congo à 1/100, dont 12 cm³ sont injectés par voie intraveineuse. Notons que la question de quantité ne semble pas avoir une importance majeure; Cazal a pu montrer que, chez le lapin, les variations de la rétention n'étaient pas sensibles pour des doses injectées allant de 1 milligramme à 20 centigrammes par kilo de poids; « la quantité fixée est proportionnelle à la quantité injectée ». Deux prélèvements de sang sont effectués : l'un, quatre mi-

nutes après l'injection, donne la concentration initiale; l'autre, une heure après le début de l'épreuve. On examine les sérums au colorimètre, et on compare leur coloration à celle d'une solution étalon à 1/10.000; l'indice de rétention exprime le rapport des colorations de l'échantillon prélevé après une heure, et de celui prélevé quatre minutes après l'injection.

L'indice de rétention, chez des sujets normaux, varie entre 50 % et 70 %.

De 70 à 80 %, il traduit une baisse légère de l'activité réticulo-endothéliale.

De 80 à 90 %, une inhibition grave, analogue à celle réalisée expérimentalement par splénectomie.

De 90 à 100 %, c'est une sidération complète de tout le mésenchyme actif.

Au-dessous de 50 %, une activité exagérée réticulo-endothéliale.

Adler et Reimann ont étudié les variations de l'indice au cours de diverses affections, cardiopathies, ictères, dans les septicémies, où l'épreuve permettrait d'établir un pronostic, une activité intense du système indiquant une évolution favorable.

Cazal et Serre ont apporté quelques modifications à la technique primitive.

Ils proportionnent la quantité de rouge Congo injectée au poids du malade, qui est pesé à jeun. La dose à injecter est de 1 cm³ par 10 kilos de poids. L'injection doit être poussée lentement. Le premier prélèvement (15 cm³ de sang recueillis sur 1 cm³ d'oxalate à 2/100) est effectué une minute après l'injection. Ce délai est suffisant pour permettre la diffusion du colorant dans la circulation, la durée d'un circuit circulatoire étant d'environ vingt secondes; la ponction veineuse peut donc se faire à l'aide de l'aiguille qui a servi à l'injection et qui a été laissée en place; on laisse s'écouler quelques centimètres cubes de sang qui ont pu stagner au voisinage de l'aiguille, et qui peuvent se trouver anormale-

ment riches en rouge Congo, et par là fausser l'épreuve. Une heure après l'injection, on retire de nouveau 15 cm³ de sang. Les deux échantillons sont centrifugés durant vingt minutes; on examine les deux plasmas au spectroscope, afin d'éliminer la présence d'hémoglobine; on les compare enfin au colorimètre; l'indice de rétention s'obtient par cette simple comparaison des deux plasmas, le premier servant d'étalon.

Cazal et Serre ont étudié de cette façon la rétention du rouge Congo dans deux cas de réticulose histiomonocytaire. Les résultats ont été décevants : au lieu d'un indice bas, ils trouvent 55 % et 72 %. Les éléments hyperplasiques ou réactionnels, du type mégacaryocytaire, perdent souvent, pensent-ils, le pouvoir athrocytaire; l'épreuve du rouge Congo n'a donc qu'une valeur limitée dans l'étude du mésenchyme actif au cours des réticuloses.

C'est la technique indiquée par Cazal et Serre que nous avons appliquée. Elle a l'avantage d'être plus simple, de n'exiger que deux ponctions veineuses, ce qui est apprécié du patient. Toutefois, au lieu de 15 cm³ de sang, nous n'en avons prélevé que 8; cette quantité nous a paru suffisante pour un dosage; après centrifugation de dix minutes, nous examinons les plasmas au colorimètre de Duboscq. Le rapport des hauteurs lues sur l'échelle de l'appareil donne directement l'indice de rétention, qui est inversement proportionnel à l'activité du système réticulo-endothélial.

Causes d'erreurs. — Quelle que soit la technique adoptée, il faut éliminer certaines causes d'erreur :

— Le rouge Congo étant légèrement adsorbé par la fibrine (Deyderhelm et Lampe), on conseille d'opérer le dosage sur le plasma. Cependant, la différence est peu sensible.

— Pour éliminer la présence d'hémoglobine, on recommande d'examiner le plasma au spectroscope, où apparaît éventuellement le spectre caractéristique.

Cependant, ce sont là des causes d'erreurs peu importantes; plus marqué est le trouble qu'entraîne l'amylose. Le

rouge Congo est, en effet, doué d'une nette affinité pour la substance amyloïde; sur cette propriété est d'ailleurs basée une réaction, celle de Paunsz, qui aide au diagnostic de l'affection : on pratique une injection intraveineuse de rouge Congo; dans le cas d'amylose, 80 % du colorant ont disparu quelques minutes après; si la fixation ne dépasse pas 40 %, on peut éliminer ce diagnostic. La disparition du rouge Congo est surtout accentuée dans l'amylose rénale, car, à la fixation, s'ajoute une élimination urinaire plus importante qu'à l'ordinaire. Il convient donc, par un examen général du malade, de rechercher l'amylose : l'albuminurie massive sans signes de néphrite, les œdèmes blancs résistants au régime déchloruré, indiquent une dégénérescence amyloïde du rein, localisation la plus commune; les hypertrophies splénique, hépatique, la diarrhée, feront soupçonner d'autres amyloses viscérales.

Valeur de l'épreuve d'Adler. — L'épreuve d'Adler a été discutée; certains auteurs, en particulier Saxhl, Donath, Morais, Bennhold et Ninomiya ont formulé à son égard diverses critiques, et contesté sa valeur dans l'exploration du système réticulo-endothélial. Leurs arguments ont surtout été étudiés par du Bois et Dieryck; ce dernier a consacré à l'épreuve au rouge Congo une série de travaux expérimentaux d'une extrême précision; nous ferons, pour ce qui suit, de larges emprunts à ses conclusions.

Pour Morais et Reding, le système réticulo-endothélial n'intervient pas dans la fixation du rouge Congo. Celle-ci est le fait de phénomènes physico-chimiques, sous la dépendance des albumines sériques.

Morais, comparant chez le lapin les taux de sérines aux indices de rétention, obtient les chiffres suivants : indices allant de 32 à 48 % pour des taux de sérine de 0 g. 60 à 3 g. 65; la rétention est donc d'autant plus grande que le taux de sérine est élevé. D'autre part, injectant du sérum humain à des animaux, il observe des rétentions variant de

35 % à 45 %, tandis que les taux de sérine oscillaient entre 0 g. 80 et 3 g. 40. Il semble cependant difficile d'admettre une relation de cause à effet entre ces deux éléments.

Reding, de son côté, a pratiqué l'épreuve d'Adler et Reimann chez des cancéreux. Les résultats sont, à son avis, paradoxaux, puisqu'il note, dans 25 % des cas, une coloration plus accentuée du sérum après une heure. On ne peut donc parler de fixation. Il tente d'expliquer cette « surcoloration » : par les modifications de pH déterminées par l'injection, le rouge Congo se comportant ensuite comme un indicateur coloré; mais aucune modification de l'équilibre acido-basique n'a pu être décelée; par une diffusion insuffisante du colorant à toute la circulation; mais l'injection lente, la ponction au bras opposé, ne changent rien au résultat. Reding pense, en définitive, à des phénomènes physico-chimiques imprécis, mais qui interviennent seuls dans la fixation du rouge Congo.

A cette conclusion parvient également Harada, qui nie la valeur de l'épreuve d'Adler.

Reding a, en outre, réalisé des expériences, dans lesquelles il met en présence, *in vitro*, *sérum* et colorant; il constate des variations de coloration, très irrégulières d'ailleurs, qui ne permettent pas de conclure à une influence précise. Quoi qu'il en soit, il conteste toute activité vitale du système réticulo-endothélial au cours de la fixation, qui est un phénomène physique d'adsorption. Or, remarque Dieryck, c'est repousser par quelques expériences les conclusions de combien de travaux, qui ont fait de la colloïdopexie une fonction caractéristique du mésenchyme actif. Quant aux résultats paradoxaux observés en clinique, il est difficile d'en donner une explication; on n'a d'ailleurs signalé depuis aucun fait analogue.

On ne peut cependant nier l'influence des albumines du sérum dans l'épreuve d'Adler et Reimann. Janso, réalisant des perfusions de foie d'animaux avec des solutions colloïdales, observe une simple adsorption des particules par les

cellules de Küppfer. Quand il additionne d'albumine le liquide de perfusion, il y a pénétration et fixation granulaire par les mêmes éléments. On doit à Bennhold des recherches nombreuses sur la part des phénomènes physico-chimiques dans la fixation du rouge Congo. Ayant mis en contact dans des tubes de la gélatine et divers colorants, dont le rouge Congo en solution aqueuse, il n'observe aucune pénétration; par contre, en solution dans du sérum, le rouge Congo pénètre largement dans la gélatine. Ses conclusions sont les suivantes : l'albumine du sérum fragmente le rouge Congo en fines particules et constitue avec lui un « complexe colorant-albumine », qui doit ses propriétés, électro-négativité, dispersion, uniquement à l'albumine. Ce complexe, plus ou moins stable, est dissocié, *in vitro*, par les sels biliaires; le même phénomène se passe dans l'organisme : la rupture se fait au niveau du foie; le colorant s'élimine par la bile, tandis que l'albumine, libérée, va fixer une nouvelle particule de rouge Congo, et assurer ainsi son élimination. Bennhold est Dieryck, de voir dans ce fait l'influence du système réticulo-endothélial; il ne le nie pas, mais en diminue l'importance; d'autres facteurs interviennent : circulation, émonctoires en particulier.

Il ne faut pas tirer de ces recherches des conclusions trop étroites. Que la rétention du rouge Congo soit influencée par les protides sériques, c'est une chose indéniable. Mais, au lieu de conclure à une relation de cause à effet, il est possible, comme l'ont montré les travaux de du Bois et de Dieryck, de voir dans ce fait l'influence du système réticulo-endothélial. On connaît son rôle dans le métabolisme des protides; se comportant dans le plasma comme des substances à charge électrique négative, ils sont fixés par les éléments du mésenchyme actif, qui leur font subir une véritable digestion. L'hypothèse du complexe colorant-albumine n'exclut pas la participation du système réticulo-endothélial, qui peut fixer, au niveau du foie, le colorant, apporté par ce processus, et mis en liberté par rupture du composé. Elle

éclaire, au contraire, le mode d'élimination du rouge Congo.

C'est surtout par la voie biliaire que s'opère l'élimination du rouge Congo; aussi, selon certains auteurs, l'indice de rétention subirait des variations parallèles à celles de l'écoulement biliaire. Schellong et Eisler ont, en effet, remarqué que l'obstruction du cholédoque s'accompagne d'un indice de rétention élevé.

De plus, un autre élément pourrait intervenir et modifier l'épreuve, c'est la cellule hépatique. Il convient tout d'abord de noter que le système réticulo-endothélial, celui du foie spécialement, modifie l'élimination de colorants utilisés pour l'étude de la perméabilité hépatique; c'est le cas du rose bengale, dont Fiessinger, Olivier et Castéran ont observé une rétention plus élevée après splénectomie ou injection bloquante d'encre de Chine. Le coefficient rose bengale peut donc se trouver modifié en l'absence de lésions de la cellule hépatique. Nous avons vu également qu'il était possible d'appliquer à l'étude du mésenchyme actif le tétrachlorephénolphtaléine, ordinairement employée pour l'exploration fonctionnelle du foie. Ne peut-on concevoir une action inverse, et attribuer à la cellule hépatique un rôle déterminant dans la rétention du rouge Congo ? Ninomya estime, en effet, que l'épreuve d'Adler possède une valeur certaine comme épreuve fonctionnelle hépatique, et qu'elle doit être employée comme telle. Il a constaté, en effet, de grandes variations des indices au cours d'affections hépatiques, peu de modifications après splénectomie ou blocage.

Il est certain que l'on retrouve précocement, chez l'homme, des traces de colorant dans le liquide retiré par tubage duodénal; 20 à 30 % du rouge Congo s'éliminent pendant les sept premières heures, et l'élimination se poursuit lentement durant plusieurs jours.

Pour étudier les modalités de l'élimination biliaire du rouge Congo et pour rechercher, au niveau du foie, une intervention autre que celle du mésenchyme actif, Dieryck modifie expérimentalement l'écoulement de la bile et, dans ces con-

ditions, détermine l'indice de rétention. La ligature du cholédoque entraîne un retard dans l'élimination du colorant. Cependant, il est probable que la rétention biliaire perturbe l'activité des cellules de Küppfer (Adler et Reimann); afin de réaliser un arrêt plus précoce de l'écoulement biliaire, Dieryck injecte sous pression dans le cholédoque du sérum physiologique; l'indice de rétention est toujours élevé, s'accentue même dans les jours qui suivent l'expérience, car intervient à ce moment le dommage causé aux cellules du parenchyme et du mésenchyme actif; la colloïdopexie est gênée; on le vérifie en pratiquant des coupes du foie de l'animal sacrifié : les cellules de Küppfer contiennent peu de granulations. Par contre, l'administration de cholagogue ne modifie pas le taux de rétention; mais l'hépatectomie partielle, aisément réalisée chez le lapin, entraîne un retard important dans l'élimination, ce qui correspond bien à la suppression d'une partie des éléments fixateurs.

Il est intéressant de comparer les variations de l'élimination du rouge Congo à celles d'un autre colorant, étudié dans les mêmes conditions le rose Bengale, fixé de préférence par la cellule hépatique. On s'aperçoit que l'élimination par la bile est bien plus importante et que la rétention diminue dès l'administration de cholagogues.

De ces recherches, il apparaît que si l'élimination du rouge Congo s'effectue par la voie biliaire, on ne peut attribuer aux cellules hépatiques un rôle actif dans sa fixation. L'examen histologique montre d'ailleurs le contraste entre ces éléments et les cellules de Küppfer, bourrées de granulations de rouge Congo; le rose Bengale, au contraire, infiltre les cellules hépatiques, mais apparaît discrètement, et de façon passagère, dans les éléments réticulo-endothéliaux; le « rôle actif », dans cette fixation, revient à la cellule hépatique. Il ressort également de ces travaux qu'on ne peut tirer aucune indication de l'épreuve d'Adler pratiquée chez un sujet porteur de lésions des voies biliaires.

Seule la voie biliaire intervient dans l'élimination et peut,

dans des conditions pathologiques, modifier la rétention; à l'état normal, le rouge Congo ne s'élimine guère par les reins : la néphrectomie bilatérale ne modifie pas de façon sensible l'indice de rétention chez l'animal; par contre, nous avons vu les perturbations apportées à l'épreuve d'Adler par l'amylose rénale ou certaines néphroses.

Il ne semble pas qu'à l'état normal une fuite de colorant puisse s'effectuer à travers les parois capillaires; on a noté, certes, cette filtration au niveau des capillaires de la langue de grenouille (Froehlich, Zak, Dieryck); le rouge Congo a pu apparaître dans le liquide d'œdème d'un néphritique au niveau de phlyctènes ou de zones inflammatoires de la peau. Cependant, injecté dans le péritoine, il passe dans les lymphatiques (Katsura). Il semble donc que la filtration à travers les parois capillaires s'effectue uniquement, dans des conditions pathologiques, à la faveur de troubles de la perméabilité cellulaire.

Si la disparition du rouge Congo ne s'effectue par aucune de ces voies, il est normal d'en attribuer la fixation au système réticulo-endothélial hépatique et extra-hépatique. Mais le rouge Congo diffuse peu; seuls pourront le capter, en plus des cellules de Züppfer, celles des endothélia vasculaires, les cellules réticulaires et endothéliales de la rate et de la moelle osseuse. C'est donc une partie seulement du mésenchyme actif, mais la plus importante, dont l'épreuve d'Adler explore le fonctionnement.

En résumé, « l'exploration fonctionnelle du système réticulo-endothélial est réalisable »; la valeur de l'épreuve d'Adler et Reimann est certaine, et l'indice de rétention « dépend, pour la plus grande part, de l'activité des cellules réticulo-endothéliales » (Dieryck).

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL CHEZ LES CANCEREUX

L'exploration du système réticulo-endothélial chez les cancéreux n'a pas été fréquemment pratiquée. L'épreuve à laquelle on s'est le plus souvent adressé dans ce but est celle d'Adler et Reimann, considérée comme l'épreuve de choix en clinique. Nous n'avons, en effet, relevé que deux auteurs ayant employé d'autres méthodes :

— Zacherl, qui, dans l'épreuve de Kauffmann, observe chez les cancéreux un taux faible d'histiocytes dans le liquide de réaction;

— Wetzler, Ligetti et Wiesner ont cru découvrir une nouvelle épreuve d'investigation du mésenchyme actif par la recherche des facteurs d'origine hypophysaire positif ou négatif; nous avons relaté plus haut leurs travaux et leurs résultats, indiquant qu'ils n'ont pas été confirmés par les recherches récentes de Connell, Munro et Medley.

Les résultats antérieurement obtenus par la pratique de l'épreuve d'Adler et Reimann au cours du cancer sont les suivants :

Stern, employant une technique assez éloignée de celle d'Adler, trouve, sur 100 cancéreux, 86 ayant un indice de rétention élevée; chez 4 autres sujets porteurs de néoplasmes et en cours de traitement, il note des indices de rétention élevés, témoins d'une nette atteinte du système réticulo-endothélial.

Uchino conclut de ses recherches que l'indice de rétention est très souvent élevé, tandis que Barbera, examinant 10 ma-

lades, trouve une rétention modérément élevée, mais de façon constante.

Battiloro a étudié de la même façon le système réticulo-endothélial de 25 sujets porteurs de tumeurs malignes, différant tant par le siège que par l'extension. Le degré d'évolution de ces cancers n'est pas précisé, et l'auteur ne fait pas mention des traitements institués. Il emploie la technique fixée par Adler et Reimann; aucun incident n'a été observé; au contraire, l'injection fut souvent suivie d'une rémission de la température chez les pyrétiques. Les résultats sont les suivants :

— indices augmentés, 52 %;
— indices normaux, 40 %;
— indices faibles, 8 %.

Il n'existe pas de parallélisme constant entre l'indice et la gravité du cancer. Si certaines tumeurs malignes, retentissant sévèrement sur l'état général s'accompagnent d'indices élevés : 93 % et 86 % pour deux cancers utérins graves, d'autres coïncident avec une rétention normale : 67 % pour un cancer du col utérin avec atteinte générale marquée. Pour un cancer du sein avec métastases, on note un indice de 74 %; deux épithéliomas de la lèvre inférieure ont des indices de 75 %; ce dernier chiffre s'observe également pour un épithélioma du nez peu étendu, tandis qu'un lymphosarcome très évolutif s'accompagne d'un indice de 68 %.

Nous avons pratiqué l'épreuve d'Adler et Reimann chez 25 cancéreux; la technique employée fut celle indiquée par Cazal et Serre, dont nous avons mentionné plus haut les avantages. La solution de rouge Congo à 1 % fut d'abord préparée sur place, filtrée et stérilisée à l'autoclave; malgré ces précautions, malgré des injections très lentement poussées, nous eûmes, au début, plusieurs incidents successifs : frissons, clochers thermiques, léger état de shock; incidents passagers, imputables, semble-t-il, à l'altération de la solution par vieillissement; nous l'abandonnâmes pour une spé-

cialité pharmaceutique, constituée par du rouge Congo à 1 %, qui nous donna entière satisfaction.

Les malades examinés étaient atteints de tumeurs très diverses, et l'épreuve fut pratiquée avant, pendant ou après traitement. Il eût été plus intéressant, semble-t-il de rechercher l'indice de rétention au début de l'affection, dès l'apparition des premières manifestations du cancer: cela ne nous a pas été possible, les malades hospitalisés étant souvent des sujets porteurs de néoplasmes étendus ou de récidives.

Dans ces conditions, nous avons noté les résultats que nous groupons dans le tableau suivant :

N°	AGE	NATURE ET SIÈGE DU CANCER	TRAITEMENT ÉVENTUEL	INDICES de RÉTENTION
1	68	Plancher buccal	Radiothérapie	73 %
2	66	Nez	Radioth. 2.500 R	79 %
3	35	Larynx	»	74 %
4	40	Plancher buccal	Radiothérapie	68 %
5	80	Pavillon de l'oreille	»	92 %
6	63	Médiastin	Radioth. 2.700 R	89 %
7	35	Tumeur cérébrale	Exérèse chirurg.	62 %
8	71	Rectum	Radioth. (18 séances)	41 %
9	69	Col utérin	Radioth. (4 séances)	79 %
10	46	Cancer sur brûlures étendues	Radioth. (4 séances)	77 %
11	71	Epithélioma cutané (récidive)	»	57 %
12	66	Rectum	»	75 %
13	53	Col utérin	Curiethérapie	63 %
14	68	Lymphosarcome cervical	»	78 %
15	73	Epithélioma cutané	»	80 %
16	40	Lèvre-métastases ganglionnaires importantes	Radiothérapie	54 %
17	67	Parotide	Radioth. (3 séances)	14 %
18	63	Langue	Radium en place depuis 3 jours	91 %
19	49	Myélome	Radiothérapie	41 %
20	77	Lymphosarcome	Radioth. (7 séances)	50 %
21	50	Col utérin	Radium en place depuis 2 jours	35 %
22	65	Langue	»	12 %
23	66	Sein	»	78 %
24	53	Larynx	Radioth. (6 séances)	8 %
25	70	Maxillaire inférieur	»	77 %

soit, en résumé :

20 % d'indices normaux;
28 % d'indices faibles;
52 % d'indices élevés.

Ces résultats se rapprochent de ceux de Battiloro : les proportions d'indices élevés sont, en effet, identiques. Ils ne montrent pas une élévation d'indices quasi constante, comme le rapporte Stern (86 %). Peut-être s'agit-il de malades examinés à des stades différents de la maladie, « l'anergie du mésenchyme » pouvant être plus constante au début du processus cancéreux.

L'analyse des cas que nous avons observés montre-t-elle des facteurs qui influencent les indices de rétention ?

— Les indices de rétention élevés s'observent de préférence chez des cancéreux non traités, ou qui viennent de subir un traitement radiothérapique, Ainsi, un cancer du pavillon de l'oreille non traité (n° 5) s'accompagne d'un indice de 90 %; chez un sujet porteur d'une tumeur médiastinale au terme de son traitement radiothérapique, on note un indice de 89 % (n° 6). Par contre, dans 3 cas (sur 13), l'indice est élevé alors que le traitement est à son début.

— Si la majorité des indices élevés s'observe chez des sujets âgés, il ne semble pas que l'âge intervienne de façon constante; des sujets jeunes atteints de cancer ont des indices de rétention élevés (cas n° 3 et n° 10). On ne peut cependant écarter l'hypothèse d'une baisse de l'activité réticulo-endothéliale dans la vieillesse, hypothèse chère à certains auteurs étrangers, car nous n'avons vu ici que des sujets cancéreux, et il est impossible de dissocier les rôles respectifs du cancer de la sénilité dans l'anergie du mésenchyme. Toutefois, un cancer chez un sujet âgé n'ayant pas été traité s'accompagne d'un indice particulièrement élevé. Ainsi, les cas n° 15 et n° 5, dont les indices sont 80 et 92 %.

— Quant aux indices faibles, au-dessous de 50 %, ils se

remarquent, dans la moitié des cas, chez des sujets au début de traitement radio ou curiethérapique. Les cas n^{os} 17, 24 et 21 en constituent des exemples évidents, qu'il est possible d'expliquer par une stimulation du mésenchyme actif. Par contre, on doit noter qu'un cancer de la langue non traité s'accompagne également d'un indice bas à 12 % (n° 22).

— Les indices normaux se voient assez souvent chez des sujets en assez bon état général; c'est le cas du malade n° 4, sujet jeune, traité dans de bonnes conditions; de la malade n° 13 également, soignée au début de son affection. Mais ils s'observent aussi bien dans des circonstances toutes différentes : tel le cas n° 16, sujet jeune, porteur d'un épithélioma labial aux métastases ganglionnaires énormes; c'est aussi le cas n° 20, lymphosarcome en pleine évolution extensive.

L'allure du cancer ne paraît donc pas dépendre d'un état particulier du système réticulo-endothélial.

Malgré les résultats parfois contradictoires des recherches expérimentales et cliniques, il semble que le système réticulo-endothélial n'est pas indifférent au développement du processus cancéreux. Il ne paraît pas impossible que le fléchissement de son activité favorise l'éclosion du cancer. Que l'on ne retrouve pas en clinique une indiscutable confirmation de cette hypothèse et que l'exploration fonctionnelle du mésenchyme actif apporte souvent des résultats discordants, cela n'est pas étonnant. L'épreuve d'Adler ne s'adresse qu'à une fonction qui peut ne pas refléter constamment la valeur fonctionnelle globale du système réticulo-endothélial. Mais surtout il est vraisemblable que les malades sont examinés à un stade tel que toutes les défenses de l'organisme sont dépassées. S'il était possible d'étudier le mésenchyme actif dans les états précancéreux, ou à la période initiale du cancer, alors que la clinique ne décèle aucun trouble, les résultats de l'épreuve seraient sans doute plus probants.

Quoi qu'il en soit, on a conseillé une thérapeutique excitante du système réticulo-endothélial; différents moyens ont été mis en œuvre. Tout d'abord, les injections de métaux

colloïdaux fixés électivement, nous l'avons vu, par le mésenchyme actif; on a ainsi pratiqué, dans des cancers digestifs, des injections de sulfate de cuivre colloïdal. Van der Hutter a proposé l'irradiation de la rate à petites doses; d'autres, les injections d'extraits de cet organe. Les résultats n'ont guère été encourageants alors que ces mêmes méthodes augmentaient expérimentalement la résistance aux greffes tumorales.

Un nouvel essai de thérapeutique excitante du système réticulo-endothélial a été tenté par Bogomoletz et l'école russe; ils utilisent un sérum « antiréticulaire »; le point de départ de leurs travaux est le phénomène de Bordet : le sang de lapin injecté à un cobaye confère au sérum de cet animal la propriété de lyser les globules rouges du lapin. En effet, injecté au lapin, le sérum en détruit les hématies; mais, à petites doses, il détermine une polyglobulie d'ailleurs passagère.

De la même façon, Bogomoletz, en injectant à des chevaux des extraits de rate et de moelle osseuse humaines, a obtenu un « sérum antiréticulaire » pour l'homme. Il l'applique à des états pathologiques variés; la thérapeutique du cancer y trouverait une arme nouvelle : à doses faibles (quelques dixièmes de centimètre cube), le sérum stimule le système réticulo-endothélial, comme le montre une fixation plus intense de rouge Congo, et une augmentation du pouvoir carcinolytique du sérum. Ce « sérum antiréticulaire » a été étudié par les auteurs russes et certains biologistes anglo-saxons qui ont recherché son pouvoir inhibant vis-à-vis des cultures de tissu cancéreux; nous ne connaissons pas les résultats de ces travaux. Malgré la valeur théorique du sérum, il ne semble pas qu'il faille en attendre d'éclatants succès thérapeutiques. Il est illusoire de vouloir arrêter le cancer par la seule stimulation du système réticulo-endothélial, si énergique soit-elle; le processus néoplasique effondre toutes les résistances biologiques de l'organisme.

A propos du traitement radiothérapique du cancer, il convient de faire certaines remarques que suggèrent les données expérimentales et cliniques précédemment exposées.

En étudiant les rapports entre cancer expérimental et système réticulo-endothélial, nous avons parlé de l'action des rayons X sur ce système, action stimulante ou dépressive suivant la dose appliquée. Ainsi, Murphy parvient, à l'aide de faibles doses de rayons, à ralentir le développement des greffes cancéreuses. Chambers et Scott ont observé, après irradiation faible, une hyperplasie des cellules de Küppfer et un abondant groupement d'histiocytes dans le foie et la rate. Pohle et Davy notent également cette stimulation fonctionnelle : une irradiation légère (150 R) de la rate amène une fixation plus rapide des colorants électro-négatifs. Au contraire, Zacherl, Brüda, Ludford, Mottram et Russ ont remarqué, chez des animaux longtemps exposés aux rayons X, une inhibition complète réticulo-histiocytaire.

Chez l'homme, Stern, ainsi que Arons et Sokoloff ont observé que des irradiations intenses amenaient un trouble grave du mésenchyme actif. En analysant notre brève statistique, nous avons vu que les rétentions faibles traduisant un système réticulo-endothélial actif étaient, dans la moitié des cas, celles de sujets au début de traitement.

Devant ces faits, certains ont condamné la radiothérapie à fortes doses, et Caldwell affirme que, « pour s'assurer du bénéfice de l'irradiation, il est nécessaire que la dose administrée soit faible ».

D'autre part, plusieurs auteurs, et Schönig en particulier, ont montré que le « mal des rayons » s'accompagne d'un indice de rétention du rouge Congo élevé. Certains caractères de l'anémie des rayons : monocytose, éosinophilie, permettent également, semble-t-il, de penser à une influence du système réticulo-endothélial dans ce syndrome. Aussi, Arons et Sokoloff ont-ils proposé, dans cette affection, une thérapeutique excitante par le rouge Congo, et ils rapportent 70 observations dans lesquelles le résultat fut favorable.

Ces critiques semblent en partie justifiées dans le cas de radiothérapie à très fortes doses, préjudiciable au malade, moins par son action sur le mésenchyme actif, base de

défense de l'organisme très relative dans le cancer à la période d'état, que par les troubles généraux, anémie, mal des rayons, qu'elle peut engendrer en lésant le système réticulo-endothélial. Mais il est évident qu'il convient également de considérer l'action locale puissante des rayons X sur les tumeurs malignes.

Il apparaît donc que l'organisme ne peut s'opposer à l'évolution cancéreuse par ses moyens habituels de défense. Le système réticulo-endothélial, même très actif, ne saurait endiguer un processus aussi envahissant. Seule peut-être la sclérose pourrait le contenir.

L'attention a été souvent attirée sur l'allure de certains cancers, squirrhes, épithéliomas calcifiés, dont le stroma dense et presque avasculaire semble conditionner la moindre malignité.

La sclérose est « due à une production abondante de substance de soutien, collagène, élastine, fibres névrogliques » (Roussy, Leroux, Oberling). C'est, dit encore Ruppe, « un mode réactionnel des tissus d'origine mésenchymateuse, qui traduit la présence d'un processus irritatif habituellement chronique. C'est une réponse unique à des causes multiples ». Mais la notion de sclérose s'est modifiée, en même temps que se renouvelait la conception du tissu conjonctif. Autrefois, tissu de soutien, passif et immuable, « tissu bouche-trou », le tissu conjonctif est devenu aujourd'hui un ensemble aux potentialités nombreuses (toute cellule mésenchymateuse peut s'intégrer au mésenchyme actif), et Leriche a pu parler de « sa vie hormonale ».

De même, la sclérose n'est plus un état définitif, mais « un processus morbide en perpétuelle évolution, un phénomène tissulaire en constant remaniement »; c'est une « viciation des phénomènes normaux de rénovation tissulaire » (Plauchu); ainsi, par une longue évolution, elle détermine les polysclérosses viscérales ou artérielles qui accompagnent le sénescence ou qui en sont la cause. Plauchu insiste justement, dans sa thèse sur le mérite de l'anatomie moderne, d'avoir renouvelé les conceptions de sclérose et de tissu conjonctif.

Examinons les rapports de scléroses et du cancer. Il est classique de dire que certaines scléroses font le lit du cancer : cancers greffés sur cicatrices, sur de vieux foyers d'ostéomyélites, sur des scléroses syphilitiques. L'adéno-cancer du foie se développe souvent sur des organes cirrhotiques. On connaît, d'autre part, ces dystrophies fibro-kystiques du sein, au sujet desquelles se pose le problème de la filiation de l'épithélioma. Ces faits bien connus en clinique s'expliquent en partie par l'évolution ininterrompue des scléroses, qui sont parfois « le lieu de passage entre inflammation et tumeur maligne ».

L'histologie elle-même n'indique pas toujours de critère absolu pour différencier les deux processus; les pseudo-sarcomes syphilitiques de Nicolas et Favre en sont un exemple. La linite plastique, considérée aujourd'hui comme une forme anatomo-clinique du cancer gastrique, était interprétée différemment autrefois; et Brinton en faisait une réaction de la sous-muqueuse du type « intermédiaire entre inflammation chronique et néoplasme » (Plauchu).

Tout cancer s'accompagne de sclérose; stroma ou stroma-réaction, dont les caractères ont fait l'objet de travaux nombreux et d'interprétations variées. Rubens Duval soutenait que le stroma constitue une réaction de défense de l'organisme. Sa théorie n'a guère de défenseurs aujourd'hui. On considère plutôt que c'est une réaction inflammatoire sans caractères particuliers (Masson) ou qu'il sert de tissu vasculaire, « nourricier », et de soutien (Roussy, Oberling).

Or, il est intéressant de noter que l'allure des épithéliomas semble parfois en rapport avec la structure de leur stroma. Dans l'encéphaloïde, le stroma est peu marqué, très riche en vaisseaux; l'évolution est rapide. Au contraire, certains épithéliomas calcifiés, certains squirrhes du sein chez des femmes âgées, s'accompagnent d'un stroma dense, enserrant les travées néoplasiques, peu vascularisé, contenant parfois des éléments élastiques, témoins d'une activité hyperplasique ou néoplasique du tissu conjonctif (Plauchu). Les lymphatiques

apparaissent parfois oblitérés par ces anneaux fibreux. Or, il est incontestable que la malignité de ces cancers est moindre, que leur généralisation est tardive, quand elle se produit.

Ne peut-on penser que le cancer, évoluant sur un terrain dont la tendance à la sclérose est marquée, se trouve freiné dans son extension ? C'est une hypothèse, encore trop mal étayée pour qu'on puisse entreprendre une thérapeutique favorisant cette sclérose.

CONCLUSIONS

I. — L'influence de la carence du système réticulo-endothélial dans la genèse du cancer semble nettement prouvée par des faits expérimentaux, en particulier par les essais de greffes cancéreuses qui se développent mal sur des animaux dont on a excité le système réticulo-endothélial.

II. — L'éosinophilie assez fréquente chez les cancéreux paraît traduire, dans beaucoup de cas, un hypofonctionnement du mésenchyme actif, de la rate notamment.

Le rôle du système réticulo-endothélial dans les métabolismes des lipides et des hydrates de carbone peut rendre compte de l'élévation du taux de cholestérol et de l'hyperglycémie observée chez les cancéreux.

III. — L'épreuve d'Adler et Reimann est l'épreuve de choix pour explorer en clinique le système réticulo-endothélial dont elle met en jeu la fonction colloïdopexique.

IV. — Nous l'avons pratiquée chez 25 cancéreux. Des résultats obtenus, on peut conclure :

— que le système réticulo-endothélial apparaît « anergique » dans 52 % des cas; la proportion est plus élevée si l'on considère uniquement les indices des sujets examinés avant tout traitement. Le système réticulo-endothélial semble donc entrer dans la constitution du terrain cancéreux;

— que, par la suite, son état ne paraît pas correspondre à une allure spéciale du cancer : un système réticulo-endothélial très actif (ou, tout au moins, l'épreuve le montre tel) accompagne parfois un cancer généralisé. Le sens de l'évolution du processus dépend donc de facteurs autres que la résistance du mésenchyme actif.

V. — Le cancer déborde ce processus de défense, si efficace vis-à-vis d'autres agents d'agression. Une thérapeutique excitante du système réticulo-endothélial (par radiothérapie ou injections de colloïdes électro-négatifs) ne peut donc donner de résultats utiles et durables.

VI. — Un seul processus, celui des scléroses, pourrait peut-être limiter le développement du cancer, comme cela se voit dans les squirrhes et les épithéliomas calcifiés.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Bordeaux, le 14 juin 1948.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
R. DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 16 juin 1948.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Adler et Reimann. — Beitrag zur Funktionsprüfung des R. E. A. *Zeit. f. die ges. exp. med.*, t. 47, p. 61, 1925.

Argaud et Soula. — Rapports morphologiques et signification pathologique de la cholestérinémie. *Prat. méd. franç.*, p. 401, 1926.

Arons et Sokoloff. — Role of reticulo-endothelial-system in cancer with reference to congo red therapy in rœtgensickness and anemia. *Amer. Journ. of. rœnt. therapy*, p. 834, mai 1939.

Barbera. — Soc. med. chir. Catan, 1935.

Baroni et Comzia. — Blocage du S. R. E. par l'encre de Chine et immunité envers le sarcome de Jensen. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 112, p. 413, 1933.

Battiloro. — La prova del rosso Congo per il sazzio della funzionalita del sistema reticolo-endotheliale nei tumori maligni. *Annal. it. di chirurg.*, nov.-déc. 1936.

Benato, Modval et Pop. — Cholestérine et Cancer. *C. R. de la Soc. de bio.*, t. 116, p. 1100, 1934.

Benedetti. — Sulla questione della eosinofilia. *Riforma medica*, n° 35, p. 1352, 1934.

Bessemans et Assaert. — Sur le traitement préventif ou curatif d'un sarcome Erlich de la souris par l'administration *per orale* d'un produit splénique et réticulo-endothélial selon Braunstein. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 57, p. 631, 1936.

Biggard. — Quelques remarques sur la cellule cosmophile. *Le Sang*, n° 1, 1934.

Bogomoletz. — *Journ. Méd. Acad. sc.* R. S. S. Ukraine, 6, p. 997, 1936; 8, p. 643, 1938; 8, p. 310, 1938.

Brüda. — Zur Bedeuntung des Retikulo Endothels für das Krebsproblem. *Verhandl d. deutsch path. Gesselsch.*, 24, p. 255, 1929.

Caldwell. — Reticulo endothelial system and its relation to neoplasic states. *South. Med. Journ.*, 27 mars 1934.

Carnot et Cachera. — Etude du coefficient rouge Congo chez le lapin. *C. R. de la Soc. de biol.*, p. 938, t. 124, 1937.

Cazal. — Les réticulopathies; un nouvel aspect de médecine tissulaire. Thèse Montpellier, 1942.

Chalier et Levrat. — La grande insuffisance splénique éosinophilique. *Le Sang*, t. 5, n° 1, p. 1, 1931.

Charpy. — Cholestérol et cancer. Soc. franç. d'hématol., *Le Sang*, juill. 1938, t. 12, p. 909.

Chevalier. — Action des extraits de rate sur l'éosinophilie. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 35, p. 1819, 1930.

Chiray et Baudoin. — Eosinophilie et tumeurs malignes. *Presse médicale*, p. 1869, 1931.

Connell, Munro, Medley. — Restropin factor in cancer in relation to R. E. S. *Canad. Med. Journ. Ass.*, févr. 1946.

Damade. — Le système réticulo-endothélial; ses réactions physiologiques. *Nutrition*, 8, 1938.

Della Palma. — *Il Policlinico. Sez. Med.*, p. 605, 1931.

Demant. — L'influence du blocus du système réticulo-endothédial sur la quantité de sucre contenue dans le sang. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 95, p. 916, 1926.

Dieryck. — Les épreuves fonctionnelles du S. R. E. *Nutrition*, 8, 1938.

— Le test d'Adler et Reimann. *Rev. belge des sc. méd.*, I, 1929.

Di Guglielmo. — Pathologie clinique du S. R. E. *Hématolog.*, vol. VII, n° 6, 1926.

Du Bois. — Physiologie du S. R. E. au point de vue de ses applications à la médecine. *Biologie médicale*, janv. 1938.

Fiessinger (N.). — Le S. R. E. dans les conditions pathologiques. *Journ. des prat.*, 23 janv. 1947.

Freund (E.) et Kaminer. — Ueber die Beziehungen Zwischen Tumor Zellen und Blutserum. *Bioch. Zrschr. Berl.*, 26, p. 313, 1910.

Garnung. — L'éosinophilie sanguine des tumeurs malignes. Thèse Lyon, 1935-1936.

Goebel et Gnoinski. — Le métabolisme de la cholestérine et le S. R. E. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 36, p. 1483, 1927, 1.

Guibert. — Eosinophilie et cancer. *Montpellier médical*, mai 1936.

Harada. — On the function of the S. R. E. *Bull. of the Naval. Med. Assoc.*, t. 4, p. 2, 1929.

Hirschfeld. — Le changement progressif des tumeurs cancéreuses produites par une substance hormonale tirée du S. R. E. *Rev. franç. d'endocrinol.*, t. 25, p. 392, 1937.

Isaacson et Rapopport. — Eosinophilie in malignant tumors. *Ann. Int. Med.*, 25, p. 893, déc. 1946.

Kauffmann (F.). — Die örtlich entzundliche Reaktionsform als Ausdruk allergischen Zustände Zugleich ein Beitrag zur funktionnellen Pathologie der erweiterten, R. E. S. *Krankheift*, t. 2, p. 372, 448, 1926; t. 3, p. 263, 1926.

Lambin et Steendhout. — Influence de l'excitation du S. R. E. sur l'hypercholestérinémie alimentaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 111, p. 1088, 1932.

Laporte et Soula. — Mise en évidence *in vitro* de la formation de cholestérine dans la pulpe splénique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 83, p. 660, 1920.

Leites (Samuel) et Riabow (A.). — Zurfrage der Blokade des R. E. S. und dessen funktionneller Prüfung, Z. b. g. *Exp. Med.*, t. 58, p. 314, 1928.

Loiseleur et Morel. — Sur la répartition de la cholestérine dans les sérums normaux et pathologiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 97, p. 1271, 1927, 2.

Magne. — La grande insuffisance splénique éosinophilique. Thèse Lyon, 1933.

Manlio Pisa. — Sull' eosinofilia del sangue nei tumori maligni. *Minerva Medica*, t. 1, p. 152, 1931.

Merklen. — Le S. R. E. *Paris Médical*, 28 juill. 1928, t. 69-70, p. 85.

Midy. — Histologie normale du S. R. E. *Nutrition*, 8, 1938.

Morais. — Influence du taux de sérine sur les résultats de l'épreuve d'Adler. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 1513, 1935

Morlock. — Hœmoptysis, note on pathology and treatment. *Brit. Med. Journ.*, t. 2, p. 752, 1934.

Nicolas et Favre. — Les pseudo-sarcomes syphilitiques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 janv. 1919.

Noel, Dechaume, Croizat et Guichard. — Le S. R. E. normal et pathologique. *Journ. de Méd. de Lyon*, p. 785, 1932.

Nuytten et Merlen. — Le rouge Congo hémostatique local et général en cancérologie. *Echo Méd. du Nord*, p. 643, 1938.

Oberling. — Le S. R. E. *Annales d'anat. pathol. médico-chirurg.*, t. 1, n° 1, 1924.

Paviot, Levrat et Guichard. — Eosinophilie des tumeurs malignes. *Ann. d'anat. pathol.*, t. 12, n° 2, 1935.

Pittaluga. — Les fonctions et les maladies du S. R. E. *Bruxelles médical*, 28, 1928.

Plauchu. — Scléroses et réactions tissulaires. *Rev. Lyon*, 1933-1934.

Psaromitas. — Zur Frage das Woschstums art freunder Tumoren bei gespeicherten Tieren. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 30, p. 77, 1929.

Ravina. — Action hémostatique du rouge Congo. *Presse médicale*, 23 janv. 1935.

Reding. — Valeur de l'épreuve d'Adler. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 123, p. 1236, 1936.

— Double dosage du cholestérol sanguin chez les cancéreux et les autres malades, par la méthode de Lieberman et par la digitonine. *C. R. de la Soc. de biol.*, n° 2, p. 843, 1939.

Rousse. — Pouvoir inhibant d'extraits d'organes sur le cancer expérimental. *Le Cancer*, t. 12, n° 4, p. 319.

Salmon (A.). — Valore dei rapporti tra cancro e colesterolo. *Il Policlinico Sez. Med.*, n° 7, p. 367, 1938.

Saxhl et Donath. — Klinische experimentelle unf pharmakologische Studien über die Abfangsfunktion des R. E. S. *Wien. arc. f. inn. Med.*, t. 13, p. 7, 1926.

Schellong et Eisler. — Experimentelle Beiträge der Funktions prüfung des Leber und des R. E. Apparates mit Farbstoffen. *Zeit. Exp. Med.*, t. 58, p. 738, 1928.

Sendrail. — Le sang des cancéreux. *Prat. méd. franç.*, n° 1 *bis*, p. 15, 1926.

Serre et Cazal. — Valeur de quelques méthodes d'exploration du S. R. E. Soc. méd. et biol. Montpellier, 6 mars 1942.

Spadolini. — Quelques nouveaux aspects du S. R. E. *Le Sang*, 7, p. 653, 1933.

Stern. — *Journ. Lab. and. Clin. Med.*, 26, 1941.

Taguet. — La genèse du cancer. Soc. de méd. de Paris, avril 1938.

Vassiliadis et Steendhout. — Cholestérine et cancer. *Rev. belge des sc. méd.*, 9, 1937.

Watermann. — Cytolyse des cellules cancéreuses. *Le Cancer*, Bruxelles, vol. 4, p. 281.

Wetzler Ligetti et Wiesner. — Restropic effectis of anterior pituitary extracts. *Nature*, London, 104, p. 892, nov. 1937.

Zacherl. — Das Reticulo endotheliale system beim Geschwulst-Kranken. *Klin. Wochenschr.*, 9, p. 289, 1930.

Dépôt légal effectué en 1950 (1er trimestre).

23408. — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1950